

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 549**

51 Int. Cl.:
C07J 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04729374 .1**
96 Fecha de presentación: **24.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1620455**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2006**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE GUGGULSTERONAS Y GUGGULSTEROL.**

30 Prioridad:
24.04.2003 KR 2003025904
24.04.2003 KR 2003025919
24.04.2003 KR 2003025936
24.04.2003 KR 2003025962
24.04.2003 KR 2003025989

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.03.2012

73 Titular/es:
**SEOUL NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY
FOUNDATION
SAN 4-2, BONGCHEON-DONG, GWANK-GU
SEOUL 151-818, KR**

72 Inventor/es:
**KANG, Heonjoong;
HAM, Jungyeob y
CHIN, Jungwook**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 376 549 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

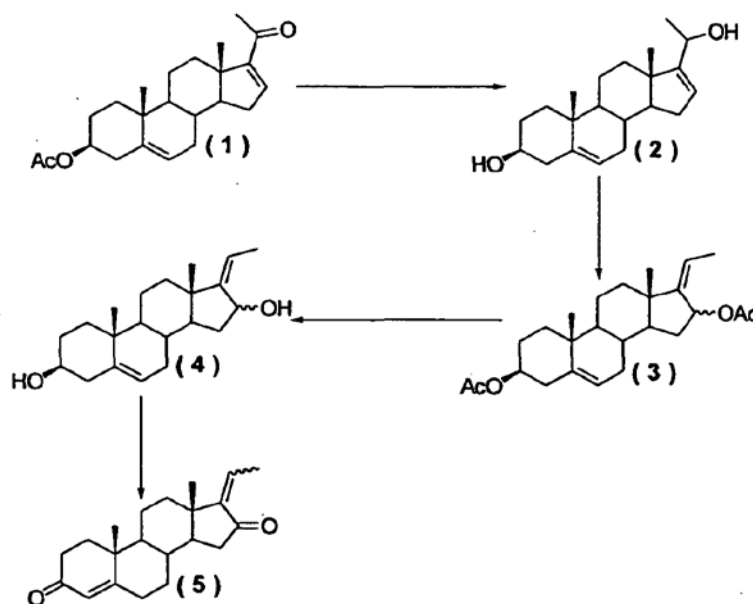
Procedimiento para la preparación de guggulsteronas y guggulsterol.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 4, 17(20)-pregnadieno-3,16-diona (denominada en la presente invención en adelante como "guggulsterona") que tiene un efecto de reducción de la lipoproteína de baja densidad (LDL) elevada y altos niveles del colesterol de manera eficaz, y de elevación de los bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL), un procedimiento para la preparación del isómero tipo Z de la guggulsterona a partir del tipo E, y un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (II), el compuesto intermedio del compuesto (III) anterior.

Antecedentes de la invención

La guggulsterona ha sido extraída a partir del árbol guggul de la India (nombre botánico: *Commiphora mukul*), y usada tradicionalmente para la curación de la hiperlipidemia, e igualmente es conocida como un antagonista eficaz para el receptor orfano farnesoido (FXR), el cual regula el metabolismo del colesterol (*Nature*, pág. 411, Junio, (2002); *Science*, pág. 1703, Mayo, (2002)). De manera convencional, el tipo E o el tipo Z de la guggulsterona se han usado como un fármaco hipolipidémico, y se le ha obtenido mediante la extracción de la resina del árbol guggul, y, en los casos necesarios, mediante la purificación adicional de la misma usando HPLC, etc. En la Patente EP 0 447 706 A1 se divulga un procedimiento de síntesis de mezcla de guggulsterona. Tal como se muestra en el esquema siguiente, los grupos cetona y acetato del acetato de 16-deshidropregnalona (1) se redujeron con hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4) proporcionando 5,16-pregnanodieno-3 β ,20 diol (2), el cual reaccionó con anhídrido acético y ácido *p*-toluenosulfónico, para proporcionar la mezcla de 5, 17(20)-*trans*-pregnadieno-3 β ,16 β -diacetato y 5,17(20)-*trans*-pregnadien-3 β ,16 α -diacetato (3). La mezcla resultante se hizo reaccionar con hidróxido potásico en metanol, proporcionando la mezcla de 5, 17(20)-*trans*-pregnadieno-3 β ,16 β -diol y 5, 17(20)-*trans*-pregnadien-3 β ,16 α -diol (4), la cual se oxidó con isobutóxido de aluminio o fenóxido de aluminio, proporcionando, de esta forma, la mezcla estereoisómera (Z:E: 8:2, aproximadamente) de guggulsteronas.



Aunque el compuesto (5) anterior del procedimiento en la Patente EP 0 447 706 A1 se sabe que tiene una buena eficacia, el procedimiento de fabricación del mismo no es satisfactorio, no siendo, por ello, eficaz en cuanto a costes. Es decir,

1) El material de partida, 16-deshidropregnalona no es un esteroide comúnmente disponible, y por tanto no es adecuado para ser aplicado a la industria.

2) Cuando el hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4) usado en la primera etapa de reducción se expone a la humedad, se genera gas hidrógeno, lo cual puede conducir a una posibilidad de explosión, siendo, por ello, muy peligroso adoptarlo en una escala industrial.

3) Es difícil desprenderse del ácido acético que ha sido usado como un disolvente en la segunda reacción después de completarse la reacción, e igualmente el tiempo de reacción de 72 horas es demasiado largo.

4) En la tercera etapa de reacción, el tiempo de reacción para mantener a reflujo el metanol con hidróxido potásico durante 6 horas es comparativamente largo.

5) El rendimiento de la tercera etapa parece ser del 114%, pero no se describe el rendimiento del producto final, guggulsterona, en la memoria descriptiva de la patente.

5 6) El procedimiento de la síntesis descrito en la patente anterior no es fiable, puesto que los datos de análisis de la guggulsterona y del compuesto intermedio de la misma no se describen en la memoria descriptiva de la patente.

10 De acuerdo con el procedimiento divulgado en *J. Org. Chem.*, vol. 29, pág. 1142, (1964), se hizo reaccionar 16 α , 17 α -epoxipregnenolona con hidracina con 85% de pureza a 190°C durante 5,5 horas con el fin de sintetizar el compuesto intermedio diol, el cual fue una mezcla de *trans* y *cis*. Puesto que el rendimiento del compuesto diol fue del 21,7%, es imposible preparar el producto final, guggulsterona, en una escala industrial.

Más aún, el procedimiento divulgado en *J. Org. Chem.*, vol. 29, pág. 1142, (1964), tiene los problemas siguientes.

1) Puesto que el rendimiento del compuesto (8a) diol resultante es del 21,7%, no es adecuado para ser aplicado en la industria.

15 2) El compuesto (8a) diol resultante se obtiene como una mezcla, la cual no tiene actividad óptica, de manera que es necesario aislarla adicionalmente. Y, el producto final tiene baja eficacia como medicina o alimento.

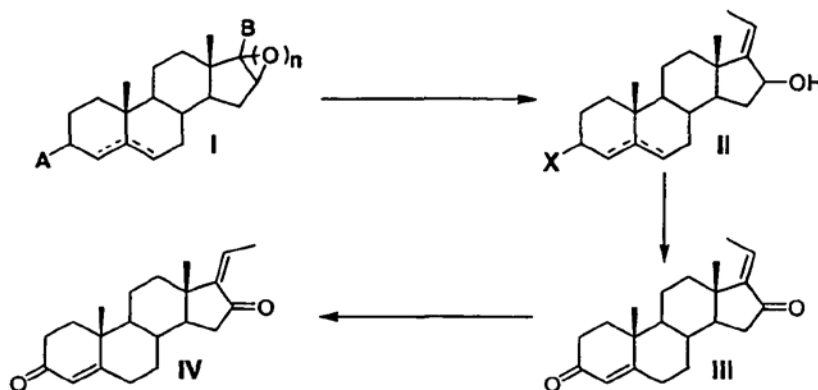
Bajo estas circunstancias, se ha demanda en la técnica un nuevo procedimiento para la preparación de guggulsterona tipo *E* o tipo *Z* individual con facilidad y bajo coste.

20 Sumario de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento económico para la preparación de guggulterol, guggulsterona (III) tipo *E* individual, y guggulsterona (IV) tipo *Z* individual con un alto rendimiento, y en un tiempo de reacción corto a partir de un material de partida, el cual esté fácilmente disponible a bajo precio.

25 Bajo las circunstancias anteriores, los autores de la presente invención han llevado a cabo una extensa investigación sobre la síntesis de guggulsterona.

Como un resultado de ello, los presentes autores han encontrado procedimientos eficaces para la preparación del compuesto representado por la fórmula siguiente (II) a partir de un esteroide conocido representado por la fórmula (I) siguiente, y síntesis de las guggulsteronas representadas por las fórmulas (III) y (IV) siguientes de manera fácil y económica.



30 En la que A representa un grupo hidroxilo (-OH) o un grupo oxo (=O); B representa un grupo hidroxilo (-OH), un grupo oxo (=O) o un grupo metil cetona (-C(O)CH₃); X representa un grupo hidroxilo (-OH) o un grupo oxo (=O); n es un número de átomo de oxígeno, 0 ó 1; y una línea de puntos indica la presencia de un doble enlace en la posición C-4 (referida en la presente invención en adelante como " Δ^4 ") o C-5 (referida en la presente invención en adelante como " Δ^5 ").

35 Descripción de la realización preferida

El compuesto de la fórmula (III), un objeto de la presente invención, puede obtenerse mediante la oxidación del compuesto de la fórmula (II) y el compuesto de la fórmula (IV) puede obtenerse mediante la isomerización del compuesto de la fórmula (III). El procedimiento anterior de preparación se explicará, después de explicar un procedi-

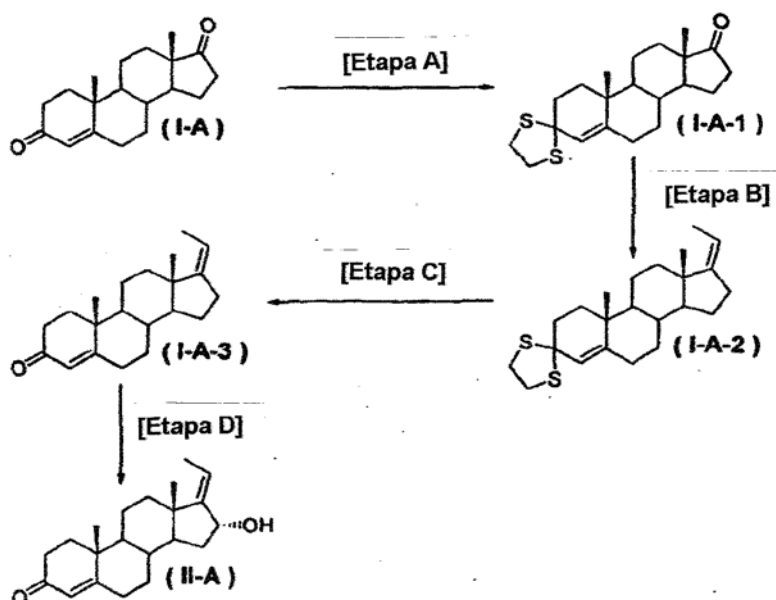
miento para la preparación del compuesto de la fórmula (II) a partir del compuesto de la fórmula (I) como un material de partida.

I. Síntesis del compuesto de fórmula (II):

5 I.1. Síntesis del compuesto de la fórmula (II-A) a partir de 4-androsten-3,17-diona (I-A) de la fórmula (I) en la que A y B respectivamente representan un grupo oxo (=O), n es 0, y Δ^4 :

El compuesto de fórmula (I-A) se trató con 1,2-etanoditiol para la protección del grupo cetona únicamente en la posición C-3 para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-A-1), el cual se sometió a la reacción de Wittig sobre el grupo cetona en la posición C-17, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-A-2). El compuesto de la fórmula (I-A-3) se obtuvo mediante la eliminación del grupo de protección del grupo cetona en la posición C-3 del compuesto anterior de la fórmula (I-A-2). El compuesto de la fórmula (I-A-3) se oxidó mediante la reacción con dióxido de selenio (SeO₂), con el fin de introducir el grupo alcohol en la posición C-16, proporcionando, de esta forma, el guggulsterol representado mediante el compuesto de la fórmula (II-A).

Esquema (1)



15 [Etapa A] Preparación del compuesto de la fórmula (I-A-1):

El compuesto de la fórmula (I-A-1) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de la fórmula (I-A) con alcanoditiol en un disolvente en presencia de un catalizador ácido.

20 Como los disolventes usables en esta reacción, pueden mencionarse diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno, y ácido acético glacial. Estos disolventes pueden usarse o bien individualmente o bien como una combinación de dos o más. Entre ellos, son particularmente preferidos el diclorometano y el ácido acético glacial.

Como el alcanoditiol que protege de manera selectiva un conjugado en la posición C-3, pueden mencionarse el 1,2-etanoditiol y 1,3-propanoditiol, con una preferencia por el 1,2-etanoditiol.

25 Como los ácidos de Lewis, pueden mencionarse el boro trifluoro etearato (BF₃.Et₂O), yoduro de cinc (ZnI₂), cloruro de telio (TeCl₂), yoduro de magnesio (MgI₂) y ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH). Entre ellos, son particularmente preferidos el BF₃.Et₂O y ácido *p*-toluenosulfónico. La cantidad de ácido de Lewis usada en esta reacción es generalmente de 0,1 a 2,0 equivalentes con respecto a la cantidad de alcanoditiol, con una preferencia de 0,5 a 1,0 equivalentes.

30 La temperatura de reacción depende del disolvente usado. No obstante, se prefiere llevar a cabo la reacción a -10°C a 80°C, más preferiblemente a 0°C a 25°C. El tiempo de reacción depende igualmente de la temperatura de reacción y del disolvente usado. No obstante, se prefiere llevar a cabo la reacción durante 30 minutos a 12 horas, más preferiblemente durante menos de 4 horas.

[Etapa B] Preparación del compuesto de la fórmula (I-A-2).

Con el fin de preparar el compuesto de la fórmula (I-A-2), se prefiere hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I-A-1) con haluro de etiltrifenil fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3\text{X}^-$) en un disolvente no acuoso en la presencia de una base fuerte.

5 Como los disolventes no acuosos, pueden mencionarse el éter dietílico, tetrahidrofurano, hexano, heptano, metanol, etanol, dimetil sulfóxido, benceno, tolueno, y xileno. Estos disolventes pueden usarse o bien individualmente o bien como una combinación de dos o más. Entre ellos, son particularmente preferidos el éter dietílico y el tetrahidrofurano.

10 Como el haluro de etiltrifenil fosfonio usado en la reacción de Wittig, pueden usarse el cloruro de etiltrifenil fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3\text{Cl}^-$), bromuro de etiltrifenil fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3\text{Br}^-$) y el yoduro de etiltrifenil fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3\text{I}^-$). Entre ellos, son particularmente preferidos el bromuro de etiltrifenil fosfonio y el yoduro de etiltrifenil fosfonio.

15 Como el reactivo de base fuerte usado en la reacción de Wittig, se incluye el hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, n-butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio, metóxido sódico, etóxido sódico, o t-butóxido sódico. Entre ellos, son particularmente preferidos el n-butil litio y el t-butóxido sódico.

La cantidad de una base usada es generalmente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al haluro de etiltrifenil fosfonio para la formación del compuesto, con una preferencia de 1,0 a 1,5 equivalentes.

20 La temperatura de reacción varía según el tipo de disolvente usado, estando situada generalmente entre -10°C a 120°C . Cuando el haluro de etiltrifenil fosfonio se hace reaccionar con la base fuerte en la presencia de un disolvente anhidro con el fin de formar un compuesto, la reacción se lleva a cabo a -10°C a 20°C , y cuando el compuesto de fórmula (I-A-1) se usa para la reacción de Wittig, la reacción se lleva a cabo a -10°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado, con una preferencia a -10°C a 20°C cuando el disolvente sea tetrahidrofurano.

El tiempo de reacción depende igualmente de la temperatura de reacción y del disolvente usado. No obstante, se prefiere llevar a cabo la reacción durante 30 minutos a 1 día, más preferiblemente durante menos de 2 horas.

25 [Etapa C] Preparación del compuesto de la fórmula (I-A-3).

El compuesto de la fórmula (I-A-3) puede obtenerse eliminando el grupo de protección del grupo cetona en la posición C-3 del compuesto de la fórmula (I-A-2).

30 Los disolventes adecuados en la reacción de desprotección incluyen agua destilada, acetona, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, y ácido acético glacial. Estos disolventes pueden usarse o bien individualmente o bien como una combinación de dos o más. Entre ellos, son particularmente preferidos el tetrahidrofurano y el ácido acético glacial.

35 Como los reactivos usados en la reacción de desprotección, pueden mencionarse el nitrato de plata (AgNO_3), N-bromosuccinimida (NBS), yodo, y dióxido de selenio (SeO_2). Estos reactivos pueden usarse o bien individualmente o bien como una combinación de dos o más. Entre ellos, son particularmente preferidos el nitrato de plata con yodo, y el dióxido de selenio.

La cantidad del reactivo de desprotección depende del reactivo usado. No obstante, se prefiere usar de 0,5 a 3,0 equivalentes con respecto a la cantidad del compuesto de la fórmula (I-A-2), con una preferencia de 0,5 a 1,5 equivalentes.

40 La temperatura de reacción depende del disolvente y reactivo usados. No obstante, se prefiere llevar a cabo la reacción a -10°C a 100°C , más preferiblemente a 10°C a 65°C . El tiempo de reacción depende igualmente de la temperatura de reacción y del tipo de reactivo usado, encontrándose generalmente este entre 30 minutos a 1 día, preferiblemente durante menos de 3 horas.

[Etapa D] Preparación del guggulsterol de la fórmula (II-A).

45 El guggulsterol de la fórmula (II-A) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de la fórmula (I-A-3) con óxidos de selenio (SeO_2) y un peróxido de hidrógeno en un disolvente.

La cantidad de dióxido de selenio es generalmente de 0,1 a 2,0 equivalentes con respecto a la del compuesto de la fórmula (I-A-3), con una preferencia de 0,25 a 1,0 equivalentes.

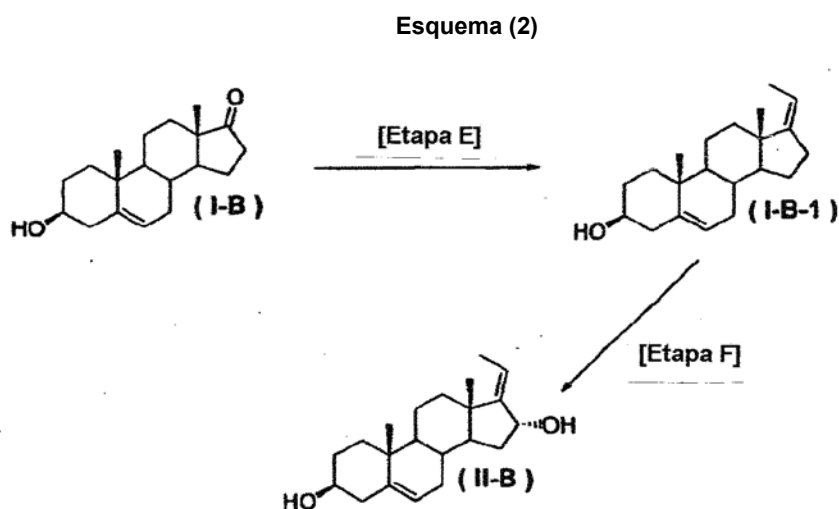
50 Como los peróxidos, pueden mencionarse el peróxido de hidrógeno, peróxido de t-butilo, N-óxido de N-metilmorfolina (NMO), o N-óxido de piperidina ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N-O}$). Entre ellos, es particularmente preferido el peróxido de t-butilo. La cantidad de peróxido de hidrógeno es generalmente de 0,5 a 3,0 equivalentes con respecto a la del compuesto de la fórmula (I-A-3), preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes.

Como los disolventes polares apróticos usables en este procedimiento, pueden mencionarse la N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetil sulfóxido, piridina, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, tetracloroetano, cloroformo, y diclorometano. Como los éteres, pueden mencionarse el tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietileno glicol dimetil éter, y trietileno glicol dimetil éter. Como los hidrocarburos aromáticos, pueden mencionarse el benceno, tolueno, y xileno. Entre ellos, son preferidos los disolventes polares apróticos y éteres. Más específicamente, son preferidos el diclorometano y dioxano.

La temperatura de reacción depende del disolvente usado. No obstante, se prefiere llevar a cabo la reacción a -10°C a 80°C , más preferiblemente a 10°C a 30°C . El tiempo de reacción varía igualmente de acuerdo con la temperatura de reacción y del tipo de reactivo usado, llevándose a cabo generalmente la reacción durante 30 minutos a 12 horas, preferiblemente durante menos de 2 horas.

I.2. Síntesis del compuesto de la fórmula (II-B) a partir de 5-androsten-3-ol-17-ona [DHEA (I-B)] de la fórmula (I) en la que A representa un grupo hidroxilo (-OH), B es un grupo oxo (=O), n es 0, y Δ^5 :

El compuesto de fórmula (I-B-1) puede obtenerse mediante la reacción de Wittig sobre el grupo cetona en la posición C-17 del compuesto de fórmula (I-B), sin la protección del grupo alcohol en la posición C-3, tal como se muestra en el Esquema 2 siguiente. El compuesto de la fórmula (II-B) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de la fórmula (I-B-1) con dióxido de selenio (SeO_2), introduciéndose, de esta forma, el grupo alcohol en la posición C-16.



20 [Etapa E] Preparación del compuesto de la fórmula (I-B-1).

Con el fin de obtener el compuesto de la fórmula (I-B-1), se prefiere hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I-B) con haluro de etiltrifenil fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3\text{X}$) en un disolvente no acuoso en la presencia de una base fuerte, sin protección del grupo alcohol en la posición C-3.

25 Como los disolventes no acuosos, pueden mencionarse el éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetil sulfóxido, benceno, tolueno, y xileno. Estos disolventes pueden usarse o bien individualmente o bien como una combinación de dos o más. Entre ellos, son particularmente preferidos el tetrahidrofurano y el dimetil sulfóxido.

30 Como los haluros de etiltrifenil fosfonio usados en la reacción de Wittig, pueden mencionarse el cloruro de etiltrifenil fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3\text{Cl}^-$), bromuro de etiltrifenil fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3\text{Br}^-$) y el yoduro de etiltrifenil fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3\text{I}^-$). Entre ellos, son particularmente preferidos el bromuro de etiltrifenil fosfonio y el yoduro de etiltrifenil fosfonio.

Como los reactivos de base fuerte, pueden mencionarse el hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, n-butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio, etóxido sódico, y t-butóxido potásico. Entre ellos, son particularmente preferidos el hidruro sódico, n-butil litio y t-butóxido potásico.

35 La cantidad de una base usada es generalmente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto de bromuro de etiltrifenil fosfonio, con una preferencia de 1,0 a 1,2 equivalentes.

La temperatura de reacción depende del tipo de disolvente usado, siendo preferida generalmente llevar a cabo la reacción a -10°C a 120°C . Cuando el bromuro de etiltrifenil fosfonio reacciona para formar el compuesto en la presencia de una base fuerte en un disolvente no acuoso, se prefiere llevar a cabo la reacción a -10°C a 20°C , y cuando el compuesto de fórmula (I-B) se somete a la reacción de Wittig, la reacción se lleva a cabo a -10°C hasta el punto

de ebullición del disolvente usado. Preferiblemente, se lleva a cabo a 25°C a 40°C en el caso de tetrahidrofurano como un disolvente; y a 25°C a 80°C cuando se va a usar dimetil sulfóxido.

El tiempo de reacción varía igualmente con la temperatura de reacción y tipo de disolvente usado, estando generalmente comprendido entre 30 minutos a 1 día, preferiblemente menos de 2 horas.

5 [Etapa F] Preparación del guggulsterol de la fórmula (II-B).

El compuesto de la fórmula (II-B) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de la fórmula (I-B-1) con óxidos de selenio (SeO_2) y un peróxido de hidrógeno en un disolvente.

La cantidad de dióxido de selenio (SeO_2) es generalmente de 0,1 a 3,0 equivalentes con respecto a la del compuesto de la fórmula (I-B-1), con una preferencia de 0,5 a 1,5 equivalentes.

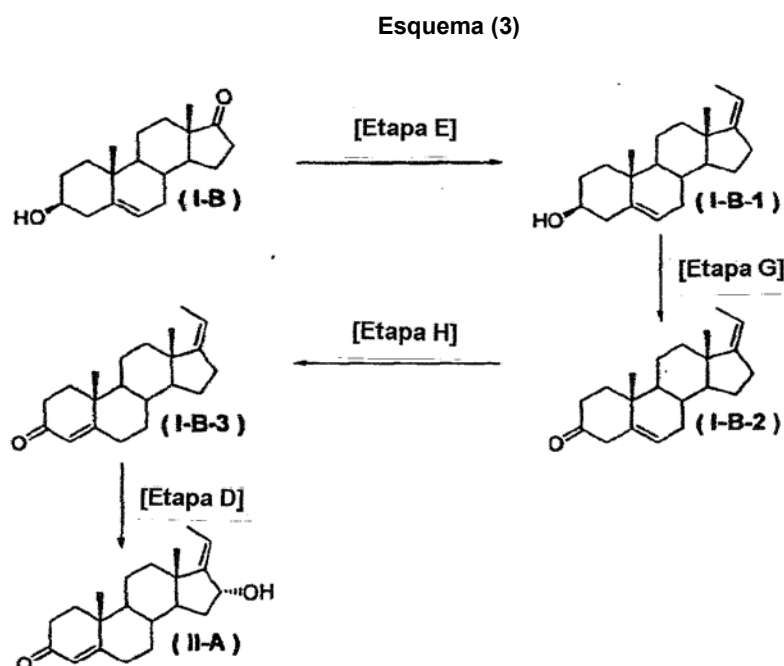
- 10 Como los peróxidos, pueden mencionarse el peróxido de hidrógeno, peróxido de t-butilo, N-óxido de N-metilmorfolina y N-óxido de piridina. Entre ellos, es particularmente preferido el peróxido de t-butilo. La cantidad de peróxido de hidrógeno es generalmente de 0,5 a 4,0 equivalentes con respecto a la del compuesto de la fórmula (I-B-1), preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes.

- 15 Como el disolvente polar aprótico usado en esta reacción, pueden mencionarse la N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetil sulfóxido, piridina, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, tetracloroetano, cloroformo, y diclorometano. Como los éteres, pueden mencionarse el tetrahidrofurano, dióxano, dimetoxietano, dietilenglicol dimetiléter, y trietilenglicol dimetiléter. Como el hidrocarburo aromático, pueden mencionarse el benceno, tolueno, y xileno. Entre ellos, son preferidos los disolventes polares apróticos y éteres. Más específicamente, son preferidos el diclorometano y dióxano.

- 20 La temperatura de reacción varía según el tipo de disolvente usado, llevándose a cabo generalmente la reacción a -10°C a 80°C, preferiblemente a -10°C a 10°C. El tiempo de reacción varía igualmente de acuerdo con la temperatura de reacción y del tipo de reactivo usado, llevándose a cabo generalmente la reacción durante 30 minutos a 12 horas, preferiblemente durante menos de 4 horas.

25 I.3. Síntesis del compuesto de la fórmula (II-A) a partir de 5-androsten-3-ol-17-ona [DHEA (I-B)] de la fórmula (I) en la que A representa un grupo hidroxilo (-OH), B es un grupo oxo (=O), n es 0, y Δ^5 :

- El compuesto de fórmula (I-B-1) se obtuvo llevando a cabo la reacción de Wittig sobre el grupo cetona en la posición C-17 del compuesto de fórmula (I-B), sin la protección del grupo alcohol en la posición C-3 y, a continuación, oxidándolo con clorocromato de piridinio (PCC) para formar el compuesto de la fórmula (I-B-2) con el grupo cetona en la posición C-3. El enlace doble del compuesto de la fórmula (I-B-2) se desplazó en la presencia de una base para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-B-3), el cual, posteriormente, se hizo reaccionar con dióxido de selenio para introducir el grupo alcohol en la posición C-16, proporcionando, de esta forma, el compuesto de la fórmula (II-A), guggulsterol.
- 30



[Etapa G] Preparación del compuesto de la fórmula (I-B-2).

El compuesto de la fórmula (I-B-2) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de la fórmula (I-B-1) con un reactivo de oxidación.

- 5 En el procedimiento de oxidación, puede usarse clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Jones y reactivo de oxidación de Swern (mediante DMSO+C1COCOC1), para la oxidación de un grupo alcohol secundario dentro del grupo cetona en la posición C-3. Entre ellos, se prefiere el clorocromato de piridinio.

El disolvente usado varía con el tipo del reactivo de oxidación. Son preferidos el diclorometano con clorocromato de piridinio (PCC), N,N-dimetilacetamida con dicromato de piridinio (PDC), acetona con reactivo de Jones, y diclorometano con reactivo de oxidación de Swern.

- 10 La cantidad de reactivo de oxidación varía con el tipo de reactivo de oxidación. La cantidad de reactivo de oxidación crómico es generalmente de 1 a 5,0 equivalentes con respecto a la del compuesto de la fórmula (I-B-1), preferiblemente de 1,2 a 2,0 equivalentes.

- 15 En la reacción de oxidación de Swern, la cantidad de dimetil sulfóxido usada para la obtención de un reactivo de oxidación es preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (I-B-1) y la cantidad de cloruro de oxalilo es preferiblemente de 1,0 a 1,5 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (I-B-1).

La temperatura de reacción varía con el tipo de reactivo de oxidación, estando generalmente comprendida entre -78°C a 30°C. Se prefiere llevar a cabo la reacción a -10°C a 10°C cuando se usa reactivo de oxidación crómico, y a -78°C a 30°C cuando se adopta la reacción de oxidación de Swern.

- 20 El tiempo de reacción varía igualmente según el procedimiento de la reacción de oxidación, siendo generalmente preferido llevar a cabo la reacción durante 30 minutos a 12 horas, más preferiblemente durante menos de 2 horas.

[Etapa H] Preparación del compuesto de la fórmula (I-B-3).

El compuesto de la fórmula (I-B-3) puede obtenerse a partir del compuesto de la fórmula (I-B-1) a través de una reacción de migración de doble enlace mediante el uso de una base.

- 25 Como el disolvente usable en esta reacción, pueden mencionarse el metanol, etanol, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetil sulfóxido, benceno y tolueno. Son particularmente preferidos el metanol y tetrahidrofurano.

- 30 Como la base usada en la reacción de eliminación de α -hidrógeno del grupo cetona, pueden mencionarse el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, n-butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio, metóxido sódico, etóxido sódico, y t-butóxido potásico. Entre ellos, son particularmente preferidos el hidróxido sódico, hidróxido potásico, y t-butóxido potásico. La cantidad de una base es generalmente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (I-B-2), preferiblemente 1,0 a 1,5 equivalentes.

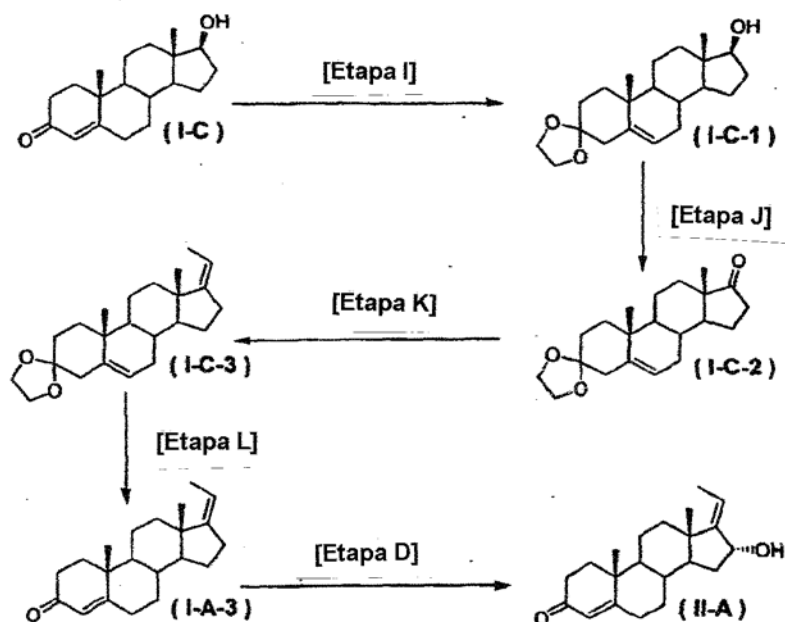
La temperatura de reacción varía con el tipo de base y el disolvente usado, siendo generalmente preferido llevar a cabo la reacción a -10°C a 120°C, más preferiblemente a 10°C a 50°C.

- 35 El tiempo de reacción varía según la temperatura de reacción y el tipo de base y disolvente usado, estando generalmente comprendida entre 30 minutos y 4 horas, preferiblemente menos de 1 hora.

I.4. Síntesis del compuesto de la fórmula (II-A) a partir de testosterona (I-C) de la fórmula (I) en la que A es un grupo oxo (=O), B es un grupo hidroxil (-OH), n es 0, y Δ^4 :

- 40 En el Esquema 4, el compuesto de la fórmula (I-C) se hizo reaccionar con 1,2-etanodiol en la presencia de un catalizador ácido para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-C-1). Este compuesto se sometió a la reacción de Wittig con haluro de etiltrifenil fosfonio en la presencia de una base fuerte, proporcionando el compuesto de la fórmula (I-C-3). Posteriormente, se obtuvo el compuesto de la fórmula (I-A-3) mediante la desprotección del grupo cetona del compuesto de la fórmula (I-C-3) y, a continuación, este se oxidó mediante dióxido de selenio para introducir el grupo alcohol en la posición C-16 para formar el compuesto de la fórmula (II-A), guggulsterol.

Esquema (4)



[Etapa I] Preparación del compuesto de la fórmula (I-C-1).

5 Con el fin de preparar el compuesto de la fórmula (I-C-1), el compuesto de la fórmula (I-C) se hizo reaccionar con 1,2-etanodiol en la presencia de un catalizador ácido en un disolvente.

Como los disolventes, pueden mencionarse el cloroformo, diclorometano, tetracloroetano, tetrahidrofurano, acetoni-trilo, benceno y tolueno. Entre ellos, son particularmente preferidos el disolvente diclorometano y benceno.

Como los alcanodiolos, pueden mencionarse el 1,2-etanodiol (etileno glicol) y 1,3-propanodiol. Entre ellos, es parti-cularmente preferido el 1,2-etanodiol.

10 Los catalizadores ácidos usables en esta reacción incluyen boro trifluoro etearato ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), yoduro de cinc, ácido oxálico y ácido *p*-toluenosulfónico. Entre ellos, es particularmente preferido el ácido *p*-toluenosulfónico. La cantidad del ácido usado es generalmente de 0,01 a 2,0 equivalentes con respecto al del alcanodiol, con una preferencia de 0,01 a 0,05 equivalentes.

15 La temperatura de reacción varía con el tipo de disolvente usado, siendo generalmente preferido el llevar a cabo la reacción a -10°C a 110°C , más preferiblemente a 70°C a 100°C . El tiempo de reacción varía según la temperatura de reacción y el tipo de di solvente usado, desarrollándose ge neralmente la reacción durante 30 minutos a 12 horas, preferiblemente durante menos de 3 horas.

[Etapa J] Preparación del compuesto de la fórmula (I-C-2).

20 El compuesto de la fórmula (I-C-2) se obtuvo mediante la reacción del compuesto de la fórmula (I-C-1) con un óxido de cromo.

En este procedimiento de oxidación, puede usarse clorocromato de piridinio (PCC) y dicromato de piridinio (PDC) para la oxidación de un grupo alcohol secundario dentro del grupo cetona en la posición C-17. Entre ellos, se prefie-re el clorocromato de piridinio.

25 El disolvente usado varía con el tipo de reactivo de oxidación. Son preferidos el diclorometano con clorocromato de piridinio (PCC), N,N-dimetilacetamida con dicromato de piridinio (PDC).

La cantidad de reactivo de oxidación varía con el tipo de los reactivos de oxidación, pero generalmente es de 1,0 a 5,0 equivalentes con respecto a la del compuesto de la fórmula (I-C-1), con una preferencia de 1,5 a 2,0 equivalen-tes.

30 La temperatura de reacción varía con el tipo de reactivos de oxidación, pero generalmente es de -10°C a 30°C . El tiempo de reacción varía igualmente según el tipo de reactivos de oxidación, pero se prefiere generalmente llevar a cabo la reacción durante 30 minutos a 12 horas, preferiblemente durante menos de 2 horas.

[Etapa K] Preparación del compuesto de la fórmula (I-C-3).

Con el fin de preparar el compuesto de la fórmula (I-C-3), se prefiere hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I-C-2) con haluro de etiltrifenil fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3\text{X}^-$) en un disolvente no acuoso en la presencia de una base fuerte.

5 Los disolventes no acuosos adecuados en esta reacción incluyen el éter dietílico, tetrahidrofurano, hexano, heptano, metanol, etanol, dimetil sulfoxido, benceno, tolueno, xileno y dimetil sulfoxido. Estos disolventes pueden usarse o bien individualmente o bien en una combinación de dos o más. Entre ellos, son particularmente preferidos el tetrahidrofurano y el dimetil sulfoxido.

10 Los haluros de etiltrifenil fosfonio adecuados en la reacción de Wittig incluyen el cloruro de etiltrifenil fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3\text{Cl}^-$), bromuro de etiltrifenil fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3\text{Br}^-$) o el yoduro de etiltrifenil fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3\text{I}^-$). Entre ellos, son particularmente preferidos el bromuro de etiltrifenil fosfonio y el yoduro de etiltrifenil fosfonio.

15 Los reactivos de base fuerte adecuados en la reacción de Wittig incluyen hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, *n*-butil litio, *sec*-butil litio, *terc*-butil litio, metóxido sódico, etóxido sódico y *t*-butóxido potásico. Entre ellos, son particularmente preferidos el hidruro sódico y *t*-butóxido potásico.

La cantidad de una base es generalmente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto al haluro de trifetil fosfonio para la formación del compuesto, pero es generalmente preferido que tenga 1,0 a 1,5 equivalentes de la base con respecto a la del haluro de etiltrifenil fosfonio.

20 La temperatura de reacción varía con el tipo de disolventes usados, siendo generalmente a -10°C a 120°C . Cuando el haluro de etiltrifenil fosfonio reacciona para formar el compuesto en la presencia de una base fuerte en un disolvente no acuoso, la reacción se lleva a cabo a -10°C a 20°C , y cuando el compuesto de fórmula (I-C-2) se somete a la reacción de Wittig, la reacción se lleva a cabo a 25°C a 100°C . Preferiblemente, se lleva a cabo a 50°C a 70°C cuando el disolvente es tetrahidrofurano y a 20°C a 80°C cuando el disolvente es dimetil sulfoxido.

25 El tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción y tipo de disolvente usado, siendo generalmente preferido llevar a cabo la reacción durante 30 minutos a 1 día, más preferiblemente durante menos de 2 horas.

[Etapa L] Preparación del compuesto de la fórmula (I-A-3).

El compuesto de la fórmula (I-A-3) puede obtenerse eliminando el grupo de protección del grupo cetona en la posición C-3 del compuesto de la fórmula (I-C-3).

30 Los disolventes adecuados en la reacción de desprotección incluyen agua destilada, acetona, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, y ácido acético glacial. Estos disolventes pueden usarse o bien individualmente o bien como una combinación de dos o más. Entre ellos, es particularmente preferido el disolvente mezclado de agua destilada y la acetona.

35 Como los reactivos usados en la reacción de desprotección, pueden mencionarse el *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH), ácido colhídrico, y ácido acético glacial. Entre ellos, es particularmente preferido el *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS).

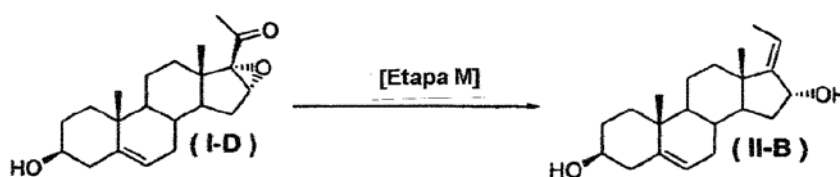
La cantidad de reactivo varía con respecto al tipo de reactivos usados, siendo generalmente de 0,05 a 0,5 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (I-C-3), con una preferencia de 0,1 a 0,3 equivalentes.

40 La temperatura de reacción varía con el tipo de disolventes y reactivos usados, siendo generalmente a 0°C a 100°C , preferiblemente a 30°C a 60°C . El tiempo de reacción varía también con la temperatura de reacción y tipo de disolvente usado, siendo generalmente de 30 minutos a 1 día, preferiblemente de menos de 2 horas.

I.5. Síntesis del compuesto de la fórmula (II-B) a partir de 16 α ,17 α -epoxipregnenolona (I-D) de la fórmula (I) en la que A es un grupo hidroxilo (-OH), y B es un grupo metil cetona (-C(O)CH₃), n es 1, y Δ^5 :

En el Esquema 5, el compuesto de la fórmula (I-D) se hizo reaccionar con hidracina (NH_2NH_2) en la presencia de una base a alta temperatura para sintetizar el compuesto de la fórmula (II-B), en la que C es un grupo hidroxilo (-OH) y Δ^5 .

Esquema (5)



[Etapa M] Preparación del compuesto de la fórmula (II-B).

5 En este procedimiento, puede usarse monohidrato de hidracina (NH_2NH_2) y anhídrido de hidracina (NH_2NH_2). Entre ellos, se prefiere el monohidrato de hidracina. La cantidad de hidracina usada es de 1,0 a 40 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (I-D), con una preferencia de 1,5 a 2,5 equivalentes con respecto al reactivo organometal usado como una base, y 10 a 20 equivalentes con respecto de la del hidróxido de metal alcalino usado como una base.

10 Los disolventes adecuados en esta reacción incluyen metanol, etanol, butanol, éter etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetil sulfóxido, benceno, tolueno, xileno, dietileno glicol dimetiléter, dietileno glicol monometiléter, y dietileno glicol. Entre ellos, son particularmente preferidos el tetrahidrofurano y el dietileno glicol.

15 Como las bases usadas, pueden mencionarse el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, n-butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida potásica, metóxido sódico, etóxido sódico, y t-butóxido potásico. Entre ellos, son particularmente preferidos el hidróxido sódico, hidróxido potásico, y diisopropilamida potásica. La cantidad de la base usada varía con el tipo de la base usada, pero se prefiere usar de 2,0 a 15 equivalentes con hidróxido de metal alcalino, 1,0 a 3,0 equivalentes con hidruro de metal alcalino, 1,0 a 3,0 equivalentes con reactivo organometálico, 1,0 a 4,0 equivalentes con alcoholato de metal alcalino.

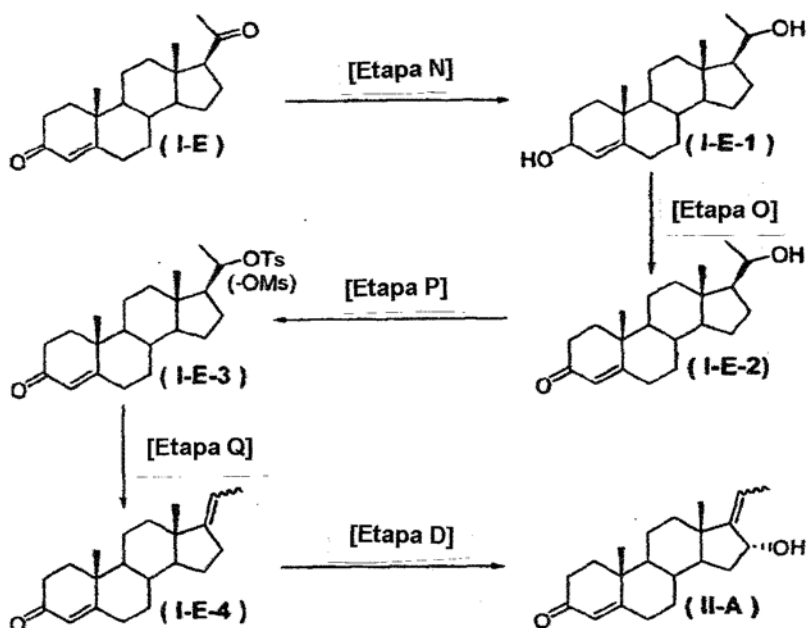
20 La temperatura de reacción varía con el tipo de disolvente y de base usados, siendo generalmente a -100°C a 190°C , preferiblemente a -100°C a -78°C para el hidruro de metal alcalino y reactivo organometálico, a 20°C a 100°C para alcoholato de metal alcalino, a 80°C a 160°C para hidróxido de metal alcalino. El tiempo de reacción varía también con la temperatura de reacción y tipo de base usada, siendo generalmente preferido llevar a cabo la reacción durante 30 minutos a 48 horas, más preferiblemente durante menos de 4 horas.

I.6. Síntesis del compuesto de la fórmula (II-A) a partir de progesterona de la fórmula (I-E) en la que A es un grupo oxo ($=\text{O}$), B es un grupo metil cetona ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), n es 1, y Δ^4 :

25 En el Esquema 6, los grupos cetona en la posición C-3 y C-20 del compuesto de la fórmula (I-E) se redujeron a los alcoholes de los mismos, el compuesto de la fórmula (I-E-1) y, a continuación, este compuesto se hizo reaccionar usando un agente de oxidación selectivo, oxidándose, de esta forma, el grupo alcohol en la posición C-3 en un grupo cetona, proporcionando el compuesto de la fórmula (I-E-2). Después de la preparación del compuesto de la fórmula (I-E-3) mediante la introducción de un grupo *p*-tolueno sulfonilo o un grupo metano sulfonilo como un grupo de cesión en el grupo alcohol de la posición C-20, este se hizo reaccionar con una base para formar el compuesto de la fórmula (I-E-4), el cual fue la mezcla isómera *E* y *Z*. La mezcla se hizo reaccionar con dióxido de selenio para proporcionar guggulsterol, el compuesto de la fórmula (II-A), mediante la introducción de un grupo alcohol en la posición C-16.

30

Esquema (6)



[Etapa N] Preparación del compuesto de la fórmula (I-E-1).

5 El compuesto de la fórmula (I-E-1) se obtuvo mediante la reacción del compuesto de la fórmula (I-E) con un reactivo de reducción.

Los disolventes adecuados en esta reacción incluyen metanol, etanol, éter dietílico, tetrahidrofurano y diclorometano. Entre ellos, son particularmente preferidos el metanol y etanol.

10 Como el agente de reducción usado en la reducción de la cetona, pueden mencionarse el hidruro de aluminio y litio (LAH), hidruro de aluminio e isobutilo (DIBAL-H), hidruro de boro y sodio (NaBH_4), hidruro de boro y litio (LiBH_4), y catalizador de platino en la reacción de reducción del hidruro. Entre ellos, se prefiere el reactivo de reducción de hidruro de boro y el hidruro de boro y sodio (NaBH_4) es particularmente preferido. La cantidad de agente de reducción es generalmente de 0,5 a 4,0 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (I-E), con una preferencia de 1,5 a 2,5 equivalentes.

15 La temperatura de reacción varía con el tipo de disolvente y de agente de reacción usados, siendo generalmente a -100°C a 60°C , preferiblemente a -78°C a 25°C . El tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción y tipo de disolvente usado, siendo generalmente preferido llevar a cabo la reacción durante 30 minutos a 6 horas, preferiblemente durante menos de 2 horas.

[Etapa O] Preparación del compuesto de la fórmula (I-E-2).

20 El compuesto de la fórmula (I-E-2) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de la fórmula (I-E-1) con un reactivo de oxidación selectivo.

Puede usarse dióxido de manganeso (MnO_2) activado con el fin de oxidar un grupo alcohol de manera selectiva en este procedimiento. La cantidad de reactivo de oxidación es generalmente de 1,0 a 40 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (I-E-1), con una preferencia de 10 a 20 equivalentes.

25 Los disolventes adecuados en esta reacción incluyen pentano, hexano, heptano, éter de petróleo, benceno, tolueno, xileno, acetona, cloroformo, diclorometano y tetracloroetano. Entre ellos, es particularmente preferido el diclorometano.

30 La temperatura de reacción varía con el tipo de disolvente usado, siendo generalmente a -10°C a 100°C , preferiblemente a 20°C a 50°C . El tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción y tipo de disolvente usado, siendo generalmente preferido llevar a cabo la reacción durante 30 minutos a 12 horas, más preferiblemente durante menos de 2 horas.

[Etapa P] Preparación del compuesto de la fórmula (I-E-3).

El compuesto de la fórmula (I-E-3) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de la fórmula (I-E-2) con cloruro de *p*-tolueno sulfonilo o cloruro de metano sulfonilo en la presencia de una base.

5 En esta reacción, puede usarse cloruro de *p*-tolueno sulfonilo o cloruro de metano sulfonilo. La cantidad del reactivo es generalmente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (I-E-2), con una preferencia de 2,0 a 3,0 equivalentes.

Los disolventes adecuados en esta reacción incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetil sulfóxido acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, tetracloroetano, cloroformo, diclorometano, benceno, tolueno o piridina. Entre ellos, son preferidos el diclorometano y la piridina.

10 Como la base usada, pueden mencionarse piridina, trietilamina, imidazol, y N,N-dimetil aminopiridina. Entre ellas, son preferidas la piridina y la N,N-dimetilaminopiridina. La cantidad de la base usada es generalmente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (I-E-2), con una preferencia de 1,5 a 2,5 equivalentes.

15 La temperatura de reacción varía con el tipo de disolvente usado, siendo generalmente a -10°C a 40°C, preferiblemente a 0°C a 25°C. El tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción y tipo de disolvente usado, siendo generalmente preferido llevar a cabo la reacción durante 1 hora a 1 día, más preferiblemente durante menos de 5 horas.

[Etapa Q] Preparación del compuesto de la fórmula (I-E-4).

El compuesto de la fórmula (I-E-4) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de la fórmula (I-E-3) con una base fuerte.

20 Como el reactivo de base usado en esta reacción, pueden mencionarse hidruro sódico, hidruro potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, *t*-butóxido potásico, piridina, 1, 5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, y la salamina de 1, 8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Entre ellos, son preferidos el metóxido sódico y la piridina. La cantidad de una base es generalmente de 1,0 a 4,0 equivalentes con respecto de la de un hidruro de metal alcalino, un alcoholato de metal alcalino y una sal amina, respectivamente. La piridina puede usarse como un disolvente e igualmente usarse como un reactante.

25 Los disolventes adecuados en esta reacción incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetil sulfóxido acetonitrilo, metanol, etanol, butanol, tetrahidrofurano, tetracloroetano, cloroformo, diclorometano, benceno, tolueno y piridina. Entre ellos, son preferidos el dimetil sulfóxido, metanol y la piridina.

30 La temperatura de reacción varía con el tipo de disolvente y la base usados, siendo generalmente a -78°C a 150°C, y es preferiblemente a 25°C a 120°C. El tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción y tipo de disolvente usado, siendo generalmente llevada a cabo la reacción durante 1 hora a 1 día, más preferiblemente durante menos de 5 horas.

II. Síntesis del compuesto de la fórmula (III):

35 **II.1. Síntesis del compuesto de la fórmula (III), guggulsterona tipo E, a partir de guggulsterol de la fórmula (II-A):**

En el Esquema 7, el compuesto de la fórmula (III), guggulsterona tipo E, puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de la fórmula (II-A) con un reactivo de oxidación.

Esquema (7)

40 **[Etapa R] Preparación de la guggulsterona tipo E, el compuesto de la fórmula (III).**

La guggulsterona tipo E de la fórmula (III) puede obtenerse mediante la reacción del guggulsterol de la fórmula (II-A) con un agente de oxidación.

Como el reactivo de oxidación usado para la oxidación de un grupo alcohol secundario en un grupo cetona, pueden mencionarse el clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Jones y dióxido de manganeso activado. Entre ellos, son preferidos el reactivo de Jones y el dióxido de manganeso activado. El dióxido de manganeso activado es particularmente preferido.

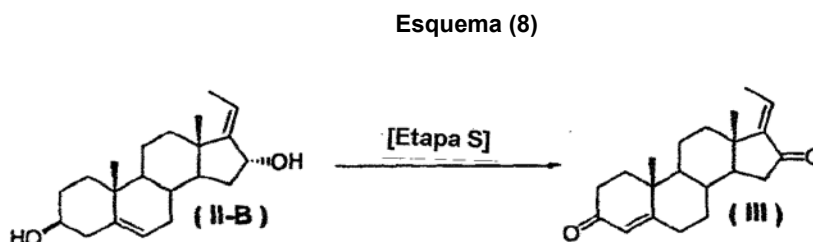
- 5 Los disolventes adecuados en esta reacción incluyen pentano, hexano, heptano, éter de petróleo, benceno, tolueno, xileno, dimetil sulfóxido, acetona, cloroformo, diclorometano, tetracloroetano, éter dietílico y tetrahidrofurano. Entre ellos, se prefiere el diclorometano. El dióxido de manganeso activado puede usarse en esta reacción sin disolvente.

La cantidad de reactivo de oxidación varía con el tipo de reactivo de oxidación usado, siendo generalmente de 1,0 a 20 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (II-A), con una preferencia de 5,0 a 10 equivalentes con respecto al dióxido de manganeso activado.

La temperatura de reacción varía con el tipo de disolvente usado, siendo generalmente a -10°C a 100°C , preferiblemente a 20°C a 50°C . El tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción y el tipo de disolvente usado, siendo generalmente preferido llevar a cabo la reacción durante 30 minutos a 12 horas, más preferiblemente durante menos de 2 horas.

15 **II.2. Síntesis del compuesto de la fórmula (III), guggulsterona tipo E, a partir del compuesto de la fórmula (II-B):**

En el Esquema 8, el compuesto de la fórmula (III), la guggulsterona tipo E, puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de la fórmula (II-B) con un reactivo de oxidación.



20 **[Etapa S] Preparación de guggulsterona tipo E de la fórmula (III).**

La guggulsterona de la fórmula (III) puede obtenerse mediante la reacción de oxidación de Oppenauer, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (II-B) con un reactivo de oxidación de aluminio.

25 Como los reactivos de oxidación de aluminio usados en la reacción de oxidación de Oppenauer, pueden mencionarse el isopropóxido de aluminio ($\text{Al}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$), tri-*n*-butóxido de aluminio ($\text{Al}[\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]_3$), tri-*tert*-butóxido de aluminio ($\text{Al}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$), y fenóxido de aluminio ($\text{Al}[\text{OC}_6\text{H}_5]_3$). Entre ellos, se prefiere el isopropóxido de aluminio. La cantidad de un reactivo de oxidación de aluminio es generalmente de 0,3 a 1,5 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (II-B), con una preferencia de 0,5 a 1,0 equivalentes.

30 Los disolventes no acuosos adecuados en esta reacción incluyen benceno, tolueno, xileno y mesitileno. Entre ellos, son preferidos el benceno y tolueno.

Como los reactivos de reducción usables en la reacción de oxidación de Oppenauer, pueden mencionarse la acetona, etilmetilcetona, acetofenona, benzofenona y ciclohexanona. Entre ellos, son preferidos la etilmetilcetona y ciclohexanona.

35 La temperatura de reacción varía con el tipo de disolvente usado, siendo generalmente a 50°C a 180°C . La temperatura de reacción afecta a la regioselectividad del producto final, guggulsterona. La guggulsterona tipo E únicamente se obtiene cuando la reacción se lleva a cabo a 50°C a 100°C , en tanto que la mezcla de guggulsterona E,Z se obtiene llevando a cabo la reacción a 120°C a 180°C .

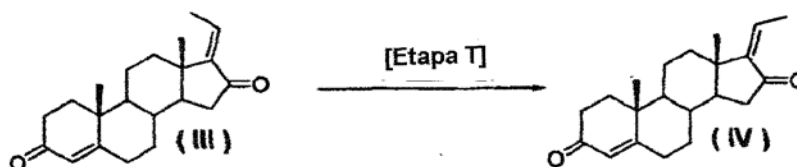
El tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción y el tipo de disolvente usado, siendo generalmente preferido llevar a cabo la reacción durante 30 minutos a 4 horas, más preferiblemente durante menos de 2 horas.

40 **III. Síntesis del compuesto de la fórmula (IV):**

Síntesis del compuesto de la fórmula (IV), la guggulsterona tipo Z, a partir del compuesto de la fórmula (III), la guggulsterona tipo E:

En el Esquema 9, la guggulsterona tipo Z de la fórmula (IV) puede obtenerse mediante una reacción fotoquímica, una reacción termoquímica o una reacción de catalizador ácido de la guggulsterona tipo E de la fórmula (III).

Esquema (9)



[Etapa T] Preparación de la guggulsterona tipo Z de la fórmula (IV).

- 5 Como el fotosensibilizador en la reacción fotoquímica de la guggulsterona tipo E, pueden mencionarse el azul de metileno, verde de metileno y Rosa Bengala. La cantidad del fotosensibilizador es generalmente de 0,01 a 0,2 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (III), con una preferencia de 0,05 a 0,1 equivalentes.

Como la fuente de luz, puede usarse de manera general una bombilla de tungsteno de 60W a 500W, siendo preferido usar una bombilla de tungsteno de 150W a 300W.

- 10 Los disolventes adecuados en la reacción fotoquímica incluyen agua destilada, metanol, etanol, acetonitrilo, acetona, tetracloroetano, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, y xileno. Estos disolventes pueden usarse o bien individualmente o bien en combinación de dos o más. Entre ellos, son preferidos el diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, metanol y etanol. El cloroformo y metanol son particularmente preferidos.

- 15 La temperatura de reacción varía con el tipo de disolvente usado, siendo generalmente a -10°C a 100°C y preferiblemente es a 20°C a 50°C .

El tiempo de reacción varía con la intensidad de la fuente de luz y la temperatura de reacción y el tipo de fotosensibilizador usado, siendo generalmente preferido llevar a cabo la reacción durante 1 hora a 48 horas, más preferiblemente durante menos de 10 horas.

- 20 Los disolventes adecuados en la reacción termoquímica incluyen benceno, tolueno, xileno y mesitileno. Entre ellos, se prefiere el tolueno.

La temperatura de reacción varía con el tipo de disolvente usado, siendo generalmente a 80°C a 200°C y preferiblemente a 100°C a 130°C .

El tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción y el tipo de disolvente usado, siendo generalmente preferido llevar a cabo la reacción durante 1 hora a 48 horas, más preferiblemente durante menos de 2 horas.

- 25 Como el catalizador ácido usado en la reacción de catalizador ácido, puede usarse el ácido *p*-toluenosulfónico y ácido clorhídrico diluido (HCl de 0,1 a 3,0 N). La cantidad del catalizador ácido es de 0,01 a 0,5 equivalentes con respecto de la del compuesto de la fórmula (III), con una preferencia de 0,05 a 0,2 equivalentes.

- 30 Los disolventes adecuados en la reacción de catalizador ácido incluyen acetonitrilo, acetona, tetracloroetano, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, y xileno. Estos disolventes pueden usarse o bien individualmente o bien en combinación de dos o más. Entre ellos, son preferidos el diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, benceno y tolueno. Más preferiblemente, el cloroformo y benceno se usan para el ácido *p*-toluenosulfónico, y el acetonitrilo se usa para el ácido clorhídrico diluido, respectivamente.

La temperatura de reacción varía con el tipo de disolvente usado, siendo generalmente a -10°C a 160°C y preferiblemente a 30°C a 80°C .

- 35 El tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción y el tipo de catalizador ácido usado, siendo generalmente preferido llevar a cabo la reacción durante 30 minutos a 10 horas, más preferiblemente durante menos de 1 hora.

La guggulsterona tipo E, el compuesto de la fórmula (III), y la guggulsterona tipo Z, el compuesto de la fórmula (IV), son conocidos como la medicina para la curación de la hiperlipidemia humana.

Ejemplos

- 40 La presente invención se ilustra más específicamente mediante los ejemplos siguientes. No obstante, se da por entendido que la presente invención no está limitada de ninguna manera por estos ejemplos.

Ejemplo 1: Síntesis de ciclo-3-(1,2-etanodiil ditioacetil)-4-androsten-17-ona de la fórmula (I-A-1) a partir del compuesto de la fórmula (I-A) [Etapa A]

Se disolvió completamente 4-androsten-3,17-diona (I-A) (28,6 g, 100 mmol) en ácido acético glacial (100 ml) a 25°C, y se agregó 1,2-etanoditiol (10,4 ml, 110 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (8,6 g, 50 mmol) a la solución anterior de manera continua. La mezcla de reacción se dejó posteriormente reaccionar a la temperatura ambiente, y la mezcla resultante se vertió en agua destilada (100 ml) y, a continuación, se agitó intensamente a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera y agua destilada, y se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna con acetato de etilo/hexano (2/8), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (27,2 g, rendimiento: 75%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,51(s, 1H), 3,37(m, 3H), 3,23(m, 1H), 2,39(q, 1H), 2,17-0,84(cuerpo principal esteroide y 1,04(s, 3H), 0,88(s, 3H) = 24H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 221,3, 146,1, 125,0, 66,2, 54,6, 51,4, 48,0, 40,4, 40,0, 38,4, 37,7, 37,1, 36,2, 35,7, 32,2, 31,9, 31,8, 22,2, 21,0, 18,9, 14,1.

Ejemplo 2: Síntesis de ciclo-3-(1,2-etanodiil ditioacetil)-4-androsten-17-ona de la fórmula (I-A-1) a partir del compuesto de la fórmula (I-A) [Etapa A]

Se disolvió completamente 4-androsten-3,17-diona (I-A) (28,6 g, 100 mmol) en metanol absoluto (150 ml) a 0°C, y a esta solución se agregó 1,2-etanoditiol (15 ml, 179 mmol) y, a continuación, el catalizador ácido, BF₃.Eter (14 ml) lentamente. La reacción se sometió además a 20°C durante 10 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla resultante se evaporó bajo la presión reducida para eliminar el metanol, y se sometió a tratamiento con diclorometano (100 ml) y solución de NaHCO₃ al 5%. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (33,4 g, rendimiento: 92%).

Ejemplo 3: Síntesis de ciclo-3-(1,2-etanodiil ditioacetil)-4,17(20)-cis-androsteno de la fórmula (I-A-2) a partir del compuesto de la fórmula (I-A-1) [Etapa B]

Se disolvió bromuro de etiltrifenil fosfonio (44,6 g, 120 mmol) en tetrahidrofurano seco (200 ml) a 0°C, 120 ml, (120 mmol). Se agregó t-butoxido sódico en tetrahidrofurano anhidro (solución 1 m ol) lentamente a la solución anterior durante 15 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se sometió a reacción durante otros 30 minutos a la temperatura ambiente, y el compuesto de la fórmula (I-A-1) (33,4 g, 92,1 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se agregó lentamente a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas para una reacción adicional. La mezcla resultante se evaporó bajo la presión reducida, y se agregaron 250 ml del disolvente mezclado de hexano y éster etílico (v/v = 10/1) para formar el subproducto, óxido de trifenilfosfina (Ph₃P=O) como los precipitados, los cuales se separaron por filtración. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua destilada, se secó sobre sulfato magnésico, y se filtró bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (33,1 g, rendimiento: 96%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,51(s, 1H), 5,11(m, 1H), 3,40(m, 3H), 3,25(m, 1H), 2,21-0,77(cuerpo principal esteroide y 1,05(s, 3H), 0,91(s, 3H) = 28H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 150,5, 146,9, 124,5, 113,8, 66,3, 56,2, 54,4, 44,6, 40,4, 40,0, 38,5, 37,7, 37,4, 37,1, 35,7, 33,0, 32,5, 31,8, 24,8, 21,8, 18,9, 17,2, 13,5.

Ejemplo 4: Síntesis de ciclo-3-(1,2-etanodiil ditioacetil)-4,17(20)-cis-androsteno de la fórmula (I-A-2) a partir del compuesto de la fórmula (I-A-1) [Etapa B]

Se disolvió bromuro de etiltrifenil fosfonio (37,1 g, 100 mmol) en dimetil sulfóxido anhidro (150 ml) a 15°C, y a ellos se agregó lentamente hidruro sódico (2,5 g, 105 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente, y el compuesto de la fórmula (I-A-1) (30 g, 82,7 mmol) se agregó lentamente a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de completada la reacción, se vertió salmuera (200 ml) y acetato de etilo (200 ml) dentro de la mezcla de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida. La mezcla de hexano y éster etílico (v/v = 10/1) (250 ml) se agregó dentro del residuo resultante para formar un subproducto, óxido de trifenilfosfina (Ph₃P=O) como el precipitado, el cual se separó por filtración. El disolvente se eliminó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (28,2 g, rendimiento: 91%).

Ejemplo 5: Síntesis de 4,17(20)-cis-pregnadien-3-ona de la fórmula (I-A-3) a partir del compuesto de la fórmula (I-A-2) [Etapa C]

Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-A-2) (33 g, 88 mmol) en ácido acético glacial (200 ml) a temperatura ambiente, y se agregó dióxido de selenio (4,8 g, 44 mmol) a la mezcla anterior de una sola vez. La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se agregó agua destilada (300 ml) a

la misma lentamente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (200 ml) tres veces, y la capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ al 10%. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida hasta sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con acetato de etilo/hexano (v/v = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (21,8 g, rendimiento: 83%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,74(s, 1H), 5,14(q, 1H), 2,44-0,8(cuerpo principal esteroide y 1,71(d, 3H), 1,23(s, 3H), 0,93(s, 3H) = 28H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 199,9, 171,7, 150,0, 124,21, 114,1, 58,0, 54,2, 44,5, 39,0, 37,2, 36,1, 35,5, 34,4, 33,3, 32,3, 31,7, 24,8, 21,6, 17,7, 17,2, 13,5.

10 **Ejemplo 6: Síntesis de 4,17(20)-cis-pregnadien-3-ona de la fórmula (I-A-3) a partir del compuesto de la fórmula (I-A-2) [Etapa C]**

Se agregó nitrato de plata (4,7 g, 30 mmol) y yodo (3,8 g, 15 mmol) dentro de tetrahidrofurano al 5% en agua destilada (200 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. El compuesto de la fórmula (I-A-2) (30 g, 80 mmol) se agregó lentamente dentro de la mezcla de reacción anterior a la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se agregó tiosulfuro sódico saturado acuoso a 0°C, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna con acetato de etilo/hexano (v/v = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (21 g, rendimiento: 88%).

20 **Ejemplo 7: Síntesis de E-guggulsterol [4,17(20)-E-pregnadien-3-ona-16α-ol] de la fórmula (II-A) a partir del compuesto de la fórmula (I-A-3) [Etapa D]**

Mientras se mezclaba intensamente dióxido de selenio (1,9 g, 18 mmol) en diclorometano (100 ml) a la temperatura ambiente, se agregó lentamente peróxido de t-butilo (18 ml) dentro de dicha mezcla, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se agregó el compuesto de la fórmula (I-A-3) (21 g, 70 mmol) en diclorometano (100 ml) durante 10 minutos. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. Después de completada la reacción, se eliminó el disolvente mediante evaporación bajo la presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo y agua destilada. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (20 g, rendimiento: 91%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,75(s, 1H), 5,61(m, 1H), 4,46(s, 1H), 2,44-0,94(cuerpo principal esteroide y 1,75(d, 3H), 1,22(s, 3H), 0,94(s, 3H) = 27H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 199,8, 171,4, 155,25, 124,3, 120,3, 74,6, 54,1, 52,3, 44,6, 39,0, 37,4, 36,0, 35,4, 34,9, 34,3, 33,2, 21,5, 17,8, 17,7, 13,6.

30 **Ejemplo 8: Síntesis de E-guggulsterol [4,17(20)-E-pregnadien-3-ona-16α-ol] de la fórmula (II-A) a partir del compuesto de la fórmula (I-A-3) [Etapa D]**

Mientras se mezclaba dióxido de selenio (3,9 g, 35 mmol) en diclorometano (100 ml), se agregó gota a gota peróxido de t-butilo (18 ml), seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agregó el compuesto de la fórmula (I-A-3) (21 g, 70 mmol) en diclorometano (100 ml) lentamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Después de completada la reacción, se eliminó el disolvente mediante evaporación bajo la presión reducida, se extrajo con acetato de etilo y agua destilada. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (21 g, rendimiento: 93%).

40 **Ejemplo 9: Síntesis de E-guggulsterol [4,17(20)-E-pregnadien-3-ona-16α-ol] de la fórmula (II-A) a partir del compuesto de la fórmula (I-A-3) [Etapa D]**

Mientras se mezclaba dióxido de selenio (2 g, 18 mmol) en diclorometano (150 ml), se agregó lentamente N-metil-morfolina-N-óxido (6 g, 50 mmol), seguido de agitación durante 1 hora. El compuesto de la fórmula (I-A-3) (9 g, 35 mmol) se agregó lentamente, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. Después de completada la reacción, la reacción se evaporó hasta sequedad bajo la presión reducida, y la mezcla resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La mezcla obtenida se lavó con salmuera y agua destilada. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con acetato de etilo/hexano (v/v = 1/1), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (22 g, rendimiento: 82%).

Ejemplo 10: Síntesis de 5,17(20)-cis-pregnadien-3 β -ol de la fórmula (I-B-1) a partir del compuesto de la fórmula (I-B) [Etapa E]

Se disolvió bromuro de etiltrifenil fosfonio (130 g, 350 mmol) en dimetil sulfóxido seco (400 ml) a 15°C, y se agregó lentamente hidruro sódico (8,6 g, 360 mmol). Después de completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante un tiempo adicional de una hora, y se agregó DHEA de la fórmula (I-B) (28,8 g, 100 mmol) a la mezcla de reacción a la temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta los 80°C lentamente y se agitó durante un tiempo adicional de 2 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con salmuera (800 ml) y acetato de etilo (300 ml) tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida. Se agregó hexano y éster etílico (v/v = 10/1) (400 ml) al residuo para formar el subproducto, óxido de trifenilfosfina (Ph₃P=O) como el precipitado, el cual se separó por filtración. El filtrado se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (28,6 g, rendimiento: 95%).

5 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,38(d, 1H), 5,16(m, 1H), 3,53(m, 1H), 2,42-0,92(cuerpo principal esteroide y 1,70(d, 3H), 1,04(s, 3H), 0,92(s, 3H) = 29H).

10 RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 150,6, 141,2, 122,0, 113,9, 72,1, 56,9, 50,6, 44,4, 42,7, 37,6, 37,4, 37,0, 32,1, 32,0, 31,9, 31,8, 24,9, 21,6, 19,8, 17,0, 13,5.

Ejemplo 11: Síntesis de 5,17(20)-cis-pregnadien-3 β -ol de la fórmula (I-B-1) a partir del compuesto de la fórmula (I-B) [Etapa E]

15 Se disolvió bromuro de etiltrifenil fosfonio (92,8 g, 250 mmol) en dimetil sulfóxido seco (300 ml) a 15°C, y se agregó lentamente hidruro sódico (6,3 g, 260 mmol), la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante un tiempo adicional de una hora, y se agregó lentamente DHEA de la fórmula (I-B) (28,8 g, 100 mmol) a la temperatura ambiente. La reacción se calentó lentamente hasta los 80°C, seguido de agitación durante un tiempo adicional de 2 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con salmuera (600 ml) y acetato de etilo (200 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida hasta sequedad. Se agregó la solución de hexano y éster etílico (v/v = 10/1) (400 ml) a la mezcla resultante para formar un subproducto, óxido de trifenilfosfina (Ph₃P=O) como los precipitados, los cuales se separaron por filtración. El filtrado se evaporó bajo la presión reducida hasta sequedad. El residuo se cromatografió sobre sílice, eluyéndose con acetato de etilo/hexano (v/v = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (25,5 g, rendimiento: 85%).

Ejemplo 12: Síntesis de 5,17(20)-cis-pregnadien-3 β -ol de la fórmula (I-B-1) a partir del compuesto de la fórmula (I-B) [Etapa E]

30 Se mezcló bromuro de etiltrifenil fosfonio (92,8 g, 250 mmol) en tetrahidrofurano seco (300 ml) a 15°C, y se agregó lentamente t-butoxido sódico en tetrahidrofurano (1 mol) (280 ml, 280 mmol) durante 15 minutos. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante un tiempo adicional de 1 hora, y se agregó lentamente DHEA de la fórmula (I-B) (18,2 g, 63 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de completada la reacción, el disolvente se eliminó bajo la presión reducida, se agregó la solución mezclada de hexano y éster etílico (v/v = 10/1) (300 ml) para formar el subproducto, óxido de trifenilfosfina (Ph₃P=O) como el precipitado, el cual se separó por filtración. El filtrado se evaporó bajo la presión reducida hasta sequedad. El residuo resultante se cromatografió sobre sílice, eluyéndose con acetato de etilo/hexano (v/v = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (15,7 g, rendimiento: 83%).

Ejemplo 13: Síntesis de 5,17(20)-E-pregnadien-3 β ,16 α -diol de la fórmula (I-B-1) a partir del compuesto de la fórmula (I-B-1) [Etapa F]

40 Mientras se mezclaba intensamente dióxido de selenio (5,3 g, 47,6 mmol) en diclorometano (200 ml) a 25°C, se agregó lentamente peróxido de t-butilo (36 ml). Después de 30 minutos, la reacción se enfrió a 0°C, se agregó el compuesto de la fórmula (I-B-1) (28,6 g, 95,2 mmol) en diclorometano (100 ml) durante 10 minutos, y se agitó durante un tiempo adicional de 3,5 horas. Después de completada la reacción, se lavó la capa orgánica combinada con salmuera y agua destilada, y se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (27,4 g, rendimiento: 91%).

45 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,60(q, 1H), 5,38(s, 1H), 4,46(s, 1H), 3,55(m, 1H), 2,30-0,91(cuerpo principal esteroide y 1,86(d, 3H), 1,05(s, 3H), 0,91(s, 3H) = 28H).

50 RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 155,8, 141,2, 121,9, 120,0, 74,8, 72,1, 53,2, 50,6, 44,6, 42,7, 37,7, 37,6, 37,0, 35,6, 32,0, 31,2, 21,5, 19,7, 17,7, 13,6.

Ejemplo 14: Síntesis de 5,17(20)-E-pregnadien-3 β ,16 α -diol del compuesto de la fórmula (I-B-1) a partir del compuesto de la fórmula (I-B-1) [Etapa F]

Mientras se mezclaba dióxido de selenio (9,2 g, 83,2 mmol) en diclorometano (250 ml) a 25°C, se agregó lentamente al mismo peróxido de t-butilo (36 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agregó

lentamente al mismo el compuesto de la fórmula (I-B-1) (25 g, 83,2 mmol) en diclorometano (100 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante un tiempo adicional de 2 horas. Después de completada la reacción, se lavó la capa orgánica con salmuera y agua destilada, y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente de la misma se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (25,8 g, rendimiento: 98%).

Ejemplo 15: Síntesis de 5,17(20)-cis-pregnadien-3-ona de la fórmula (I-B-2) a partir del compuesto de la fórmula (I-B-1) [Etapa G]

Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-B-1, 25 g, 83 mmol) en diclorometano (250 ml) a 0°C y, a continuación, se agregaron tamices moleculares 4Å (3 g) y clorocromato de piridinio (PCC, 21,5 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y la reacción se terminó mediante la adición de éter etílico (250 ml). La mezcla resultante se purificó preliminarmente mediante la eliminación del subproducto pasándola a través de la columna de sílice ultrarrápida, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se cromatografió sobre sílice, eluyéndose con acetato de etilo/hexano (v/v = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (22,5 g, rendimiento: 91%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,38(t, 1H), 5,17(m, 1H), 3,28(d, 1H), 2,85(q, 1H), 2,82-0,80(cuerpo principal esteroide y 1,70(d, 3H), 1,22(s, 3H), 0,94(s, 3H) = 26H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 210,6, 150,3, 139,0, 123,2, 114,0, 56,8, 49,6, 48,7, 44,5, 38,0, 37,4, 37,3, 37,2, 32,0, 31,9, 31,8, 24,9, 21,9, 19,6, 17,1, 13,5.

Ejemplo 16: Síntesis de 5,17(20)-cis-pregnadien-3-ona de la fórmula (I-B-2) a partir del compuesto de la fórmula (I-B-1) [Etapa G]

Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-B-1) (5,0 g, 17 mmol) en acetona (100 ml) a 0°C y, a continuación, se agregó lentamente reactivo de Jones 8 N (3 ml). La reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 30 minutos, y el disolvente se eliminó bajo la presión reducida. Posteriormente, la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se evaporó bajo la presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía de columna (eluyente: disolvente de acetato de etilo/hexano = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (3,8 g, rendimiento: 74%).

Ejemplo 17: Síntesis de 4,17(20)-cis-pregnadien-3-ona de la fórmula (I-B-3) a partir del compuesto de la fórmula (I-B-2) [Etapa H]

Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-B-2, 22 g, 73,7 mmol) en metanol (100 ml) a la temperatura ambiente y, a continuación, se disolvió en él hidróxido potásico (5 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos y, a continuación, se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó bajo la presión reducida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (20 g, rendimiento: 91%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,74(s, 1H), 5,14(q, 1H), 2,44-0,8(cuerpo principal esteroide y 1,71(d, 3H), 1,23(s, 3H), 0,93(s, 3H) = 28H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 199,9, 171,7, 150,0, 124,4, 114,1, 56,0, 54,2, 44,5, 39,0, 37,2, 36,1, 35,5, 34,4, 33,3, 32,3, 31,7, 24,8, 21,6, 17,7, 17,2, 13,5.

Ejemplo 18: Síntesis de 4,17(20)-cis-pregnadien-3-ona de la fórmula (I-B-3) a partir del compuesto de la fórmula (I-B-2) [Etapa H]

Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-B-2, 15 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano seco (80 ml) a 10°C y, a continuación, se agregó lentamente t-butoxido potásico (solución 1 M, 60 ml, 60 mmol) durante 15 minutos. La reacción se calentó lentamente a la temperatura ambiente, seguido de agitación durante un tiempo adicional de 1 hora. Posteriormente, el disolvente se evaporó bajo la presión reducida hasta sequedad, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (14,2 g, rendimiento: 95%).

Ejemplo 19: Síntesis de ciclo-3-(1,2-etanodiil acetal)-5-androsten-17β-ol de la fórmula (I-C-1) a partir del compuesto de la fórmula (I-C) [Etapa I]

Se disolvió testosterona (I-C, 28,8 g, 100 mmol) en benceno (200 ml) a 25°C, y se agregaron a ella 1,2-etanodiol (6,2 ml, 110 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,2 g, 1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark para eliminar la humedad durante 3 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se agregó a ella la solución de NaHCO₃ saturada (100 ml) para separar la capa de benceno, y la capa acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo (80 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía.

tografía de columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo:hexano = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (25,3 g, rendimiento: 76%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,35(t, 1H), 3,97(q, 4H), 3,66(t, 1H), 2,56(q, 1H), 2,10-0,77(cuerpo principal esteroide y 1,06(s, 3H), 0,78(s, 3H) = 25H).

5 RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 140,7, 122,2, 109,8, 82,2, 64,8, 64,6, 51,8, 50,3, 43,2, 42,2, 37,1, 37,0, 36,7, 32,4, 31,8, 31,5, 31,0, 23,8, 21,1, 19,3, 11,3.

Ejemplo 20: Síntesis de ciclo-3-(1,2-etanodiol acetal)-5-androsten-17β-ol de la fórmula (I-C-1) a partir del compuesto de la fórmula (I-C) [Etapa I]

10 Se disolvió testosterona (I-C, 28,8 g, 100 mmol) en benceno (200 ml) a 25°C, y se agregaron a ella 1,2-etanodiol (18,0 ml, 330 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (1 g, 5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark para eliminar la humedad durante 3 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se agregó a ella la solución de NaHCO₃ saturada (100 ml) para separar la capa de benceno, y la capa acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo (80 ml) tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida. El residuo se purificó mediante
15 cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo:hexano = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (29 g, rendimiento: 87%).

Ejemplo 21: Síntesis de ciclo-3-(1,2-etanodiol ditioacetal)-5-androsten-17-ona de la fórmula (I-C-2) a partir del compuesto de la fórmula (I-C-1) [Etapa J]

20 Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-C-1, 28 g, 84 mmol) en diclorometano (250 ml) a 0°C y, a continuación, se agregaron a ella tamices moleculares 4Å (3 g) y clorocromato de piridinio (PCC, 21,5 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante un tiempo adicional de 2 horas, y la reacción se terminó mediante la adición de éter etílico (200 ml). La mezcla de reacción se sometió a la columna ultrarrápida para eliminar el subproducto, y el disolvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo:hexano = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe
25 (23 g, rendimiento: 83%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,29(s, 1H), 3,87(s, 1H), 2,48(d, 1H), 2,26(q, 1H), 2,04-0,98(cuerpo principal esteroide y 0,98(s, 3H), 0,81(s, 3H) = 26H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 221,2, 140,7, 121,7, 109,6, 64,8, 64,6, 52,0, 50,1, 47,8, 42,1, 37,1, 36,6, 36,1, 31,8, 31,8, 31,3, 31,0, 22,2, 20,7, 19,2, 13,9.

30 **Ejemplo 22: Síntesis de ciclo-3-(1,2-etanodiol ditioacetal)-5-androsten-17-ona de la fórmula (I-C-2) a partir del compuesto de la fórmula (I-C-1) [Etapa J]**

Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-C-1, 28 g, 84 mmol) en diclorometano (300 ml) a 0°C y, a continuación, se agregaron a ella los tamices moleculares 4Å (5 g) y clorocromato de piridinio (36 g, 168 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante un tiempo adicional de 2 horas, y la reacción se terminó mediante la adición de éter etílico (250 ml). La mezcla de reacción se sometió a los tamices moleculares para eliminar el subproducto, y el disolvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo:hexano = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe
35 (24,4 g, rendimiento: 88%).

40 **Ejemplo 23: Síntesis de ciclo-3-(1,2-etanodiol ditioacetal)-5,17(20)-cis-androsteno de la fórmula (I-C-3) a partir del compuesto de la fórmula (I-C-2) [Etapa K]**

Se disolvió bromuro de etiltrifenil fosfonio (37 g, 100 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) a 0°C y, a continuación, se agregó lentamente *t*-butóxido potásico en tetrahidrofurano anhidro (solución 1 M) (110 ml, 110 mmol) durante 15 minutos. Después de completada la adición, la mezcla de reacción se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante un tiempo adicional de 30 minutos, se agregó lentamente el compuesto de la fórmula (I-C-2, 24 g, 83,2 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó bajo la presión reducida hasta sequedad, y el residuo se vertió en la solución mezclada de hexano y éter etílico (v/v = 10/1, 250 ml) para precipitar óxido de trifenilfosfina (Ph₃P=O), el cual se separó por filtración. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua destilada, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo:hexano = 1/9), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (23,1 g, rendimiento: 81%).
50

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,38(t, 1H), 5,16(q, 1H), 3,97(m, 4H), 2,57(q, 1H), 2,23-0,89(cuerpo principal esteroide y 1,68(d, 3H), 1,06(s, 3H), 0,92(s, 3H) = 27H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 150,6, 140,5, 122,5, 113,9, 109,9, 64,9, 64,6, 56,9, 50,1, 44,4, 42,2, 37,4, 37,1, 36,7, 31,8, 31,8, 31,5, 24,9, 21,6, 19,2, 17,0, 13,5.

Ejemplo 24: Síntesis de ciclo-3-(1,2-etanodiil ditioacetal)-5,17(20)-cis-androsteno de la fórmula (I-C-3) a partir del compuesto de la fórmula (I-C-2) [Etapa K]

5 Se disolvió bromuro de etiltrifenil fosfonio (40 g, 105 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (250 ml) a 10°C y, a continuación, se agregó lentamente hidruro sódico (2,6 g, 110 mmol). Después de confirmar que se había completado la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un tiempo adicional de 30 minutos, y se agregó lentamente el compuesto de la fórmula (I-C-2, 24 g, 83,2 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se lavó con salmuera (200 ml) y acetato de etilo (200 ml), y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida. El residuo se vertió en la solución mezclada de hexano y éster etílico (v/v = 10/1, 250 ml) para precipitar óxido de trifenilfosfina (Ph₃P=O), el cual se separó por filtración. El filtrado se evaporó mediante la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (26,5 g, rendimiento: 93%).

15 **Ejemplo 25: Síntesis de 4,17(20)-cis-pregandien-3-ona de la fórmula (I-A-3) a partir del compuesto de la fórmula (I-C-3) [Etapa L]**

Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-C-3, 26 g, 76 mmol) en agua destilada al 5% en acetona (200 ml) y, a continuación, se agregó al mismo *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS, 1,8 g, 7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 2 horas. Después de completada la reacción, la acetona se eliminó bajo la presión reducida, y la mezcla de reacción se extrajo con agua destilada (100 ml) y acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (21,3 g, rendimiento: 94%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,74(s, 1H), 5,14(q, 1H), 2,44-0,8(m, 19H), 1,71(d, 3H), 1,23(s, 3H), 0,93(s, 3H).

25 RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 199,9, 171,7, 150,0, 124,21, 114,1 56,0, 54,2, 44,5, 39,0, 37,2, 36,1, 35,5, 34,3, 33,3, 32,3, 31,7, 24,8, 21,6, 17,7, 17,2, 13,5.

Ejemplo 26: Síntesis de 4,17(20)-cis-pregandien-3-ona de la fórmula (I-A-3) a partir del compuesto de la fórmula (I-C-3) [Etapa L]

30 Se mezcló el compuesto de la fórmula (I-C-3, 5 g, 15 mmol) con ácido acético glacial al 75% (45 ml) y, a continuación, la mezcla se calentó a 60°C durante 3 minutos. Después de completada la adición, la reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se extrajo con salmuera (30 ml) y acetato de etilo (50mlx3). El ácido acético glacial remanente en la capa orgánica se eliminó mediante la adición de solución de NaHCO₃ acuoso saturada y agua destilada, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y el disolvente se evaporó bajo la presión reducida hasta se quedara. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (eluyente: acetato de etilo:hexano = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (3,8 g, rendimiento: 84%).

35 **Ejemplo 27: Síntesis de 5,17(20)-E-pregnadien-3β,16α-diol de la fórmula (II-B) a partir del compuesto de la fórmula (I-D) [Etapa M]**

40 Se disolvieron el compuesto de la fórmula (I-D, 33,1 g, 100 mmol) e hidróxido potásico (50 g) en dietileno glicol (200 ml) a la temperatura ambiente y, a continuación, se agregó a ellos monohidrato de hidracina (97 ml, 2 mol). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C a reflujo durante 1 hora, y después de eliminar el condensador, la reacción se llevó a cabo a 160°C durante un tiempo adicional de 2 horas. Después de confirmar que se había completado la reacción mediante TLC, la reacción se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua destilada (200 ml) y, a continuación, se extrajo con cloroformo (200 ml) tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se eliminó mediante evaporación bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (28,8 g, rendimiento: 91%).

45 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,60(q, 1H), 5,38(s, 1H), 4,46(s, 1H), 3,55(m, 1H), 2,30-0,91(cuerpo principal esteroide y 1,86(d, 3H), 1,05(s, 3H), 0,91(s, 3H) = 28H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 155,8, 141,2, 121,9, 120,0, 74,8, 72,1, 53,2, 50,6, 44,6, 42,7, 37,7, 37,6, 37,0, 35,6, 32,0, 32,0, 31,2, 21,5, 19,7, 17,7, 13,6.

50 **Ejemplo 28: Síntesis de 4-pregneno-3,20-diol de la fórmula (I-E-1) a partir del compuesto de la fórmula (I-E) [Etapa N]**

Se disolvió progesterona de la fórmula (I-E, 31,5 g, 100 mmol) en metanol (300 ml) a 0°C y, a continuación, se agregó a ella cuidadosamente borohidruro sódico (NaBH₄, 7,6 g, 200 mmol). La reacción se llevó a cabo a 20°C durante 2 horas, y el disolvente se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida. La mezcla de reacción se

extrajo con acetato de etilo y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (31,2 g, rendimiento: 98%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,30(s, 1H), 4,16(s, 1H), 3,74(d, 1H), 2,22-0,77(cuerpo principal esteroide y 1,15(d, 3H), 1,08(s, 3H), 0,80(s, 3H) = 29H).

5 RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 148,0, 123,8, 70,9, 68,3, 59,0, 56,1, 54,9, 42,8, 40,4, 37,8, 36,3, 35,8, 33,6, 32,6, 29,9, 26,0, 24,9, 24,0, 21,3, 19,3, 12,8.

Ejemplo 29: Síntesis de 4-pregнено-3,20-diol de la fórmula (I-E-1) a partir del compuesto de la fórmula (I-E) [Etapa N]

10 Se disolvió progesterona de la fórmula (I-E, 31,5 g, 100 mmol) en diclorometano anhidro (300 ml) a -78°C y, a continuación, se agregó a ella cuidadosamente hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H) 1,0 M en hexano (220 ml). Después de llevar a cabo la reacción a la misma temperatura durante 2 horas, la reacción se calentó a -20°C, y se agregó acetato de etilo (5 ml), seguido de agitación durante un tiempo adicional de 20 minutos. La reacción se calentó hasta 0°C y, a continuación, el reactivo de reacción en exceso se eliminó mediante la adición de agua destilada (1 ml) lentamente. La capa orgánica se extrajo con ácido sulfúrico al 10%, se lavó con agua destilada nuevamente, y se secó sobre sulfato magnésico. Esta se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (30,6 g, rendimiento: 96%).

Ejemplo 30: Síntesis de 20-hidroxi-4-pregнено-3-ona de la fórmula (I-E-2) a partir del compuesto de la fórmula (I-E-1) [Etapa O]

20 Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-E-1, 30 g, 94 mmol) en diclorometano (300 ml) a la temperatura ambiente y, a continuación, se agregó de una sola vez óxido de manganeso activado (81 g, 940 mmol). La reacción se calentó a 40°C, seguido de agitación vigorosa durante 2 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se pasó a través de una columna de sílice ultrarrápida para eliminar el óxido de manganeso. El disolvente se eliminó mediante evaporación bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (27,4 g, rendimiento: 92%).

25 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,74(s, 1H), 3,74(d, 1H), 2,40-0,79(cuerpo principal esteroide y 1,20(s, 3H), 1,15(d, 3H), 0,82(s, 3H) = 30H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 200,0, 171,8, 124,2, 70,9, 58,8, 55,8, 54,2, 42,8, 40,1, 39,0, 36,1, 35,9, 34,4, 33,3, 32,5, 26,0, 24,8, 24,1, 21,3, 17,8, 12,8.

30 **Ejemplo 31: Síntesis de 20-hidroxi-4-pregнено-3-ona de la fórmula (I-E-2) a partir del compuesto de la fórmula (I-E-1) [Etapa O]**

35 Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-E-1, 30 g, 94 mmol) en diclorometano (300 ml) a la temperatura ambiente y, a continuación, se agregó de una sola vez óxido de manganeso activado (163 g, 1,88 mol). La reacción se calentó a 40°C, seguido de agitación vigorosa durante 1 hora. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se pasó a través de una columna de sílice ultrarrápida para eliminar el óxido de manganeso. El disolvente se eliminó mediante evaporación bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (28,6 g, rendimiento: 96%).

Ejemplo 32: Síntesis de 20-(*p*-toluenosulfonil)-4-progen-3-ona de la fórmula (I-E-3) a partir del compuesto de la fórmula (I-E-2) [Etapa P]

40 Se disolvieron el compuesto de la fórmula (I-E-2, 28 g, 88,5 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (DMAP, 21,6 g, 177 mmol) en diclorometano anhidro (350 ml) a 0°C y, a continuación, se agregó lentamente cloruro de *p*-toluenosulfonilo (TsCl, 25,3 g, 133 mmol). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 4 horas. Después de confirmar que se había completado la reacción mediante TLC, la capa orgánica se extrajo con solución de cloruro amónico acuoso (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (35,8 g, rendimiento: 86%).

45 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,79(d, 2H), 7,32(d, 2H), 5,74(s, 1H), 4,15(d, 1H), 2,45-0,80(cuerpo principal esteroide y 1,15(s, 3H), 0,83(s, 3H) = 32H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 200,0, 171,2, 144,7, 130,1, 130,1, 127,9, 126,9, 124,2, 82,6, 56,0, 55,7, 54,1, 42,6, 39,0, 38,6, 36,1, 35,9, 34,4, 33,2, 32,4, 25,8, 24,4, 22,0, 21,9, 21,2, 20,9, 17,8, 12,2.

50 **Ejemplo 33: Síntesis de 20-(metanosulfonil)-4-pregen-3-ona de la fórmula (I-E-3) a partir del compuesto de la fórmula (I-E-2) [Etapa P]**

Se disolvieron el compuesto de la fórmula (I-E-2, 28 g, 88,5 mmol) y trietilamina (TEA) (17 ml, 124 mmol) en diclorometano anhidro (250 ml) a 0°C, y se agregó a ellos lentamente cloruro de metano sulfonilo (MsCl, 8,2 ml, 106 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y la reacción se mantuvo durante 4 horas. Des-

pués de completada la reacción, la capa orgánica se extrajo con solución de cloruro amónico (NH₄Cl) acuoso (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (33,2 g, rendimiento: 95%).

5 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,74(s, 1H), 4,12(d, 1H), 3,07(s, 3H), 2,45-0,80(cuerpo principal esteroide y 1,18(s, 3H), 1,03(d, 3H), 0,95(s, 3H) = 29H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 200,0, 171,2, 144,7, 130,1, 130,1, 127,9, 126,9, 124,2, 82,6, 56,0, 55,7, 54,1, 42,6, 39,0, 38,6, 36,1, 35,9, 34,4, 33,2, 32,4, 25,8, 24,4, 22,0, 21,9, 21,2, 20,9, 17,8, 12,2.

Ejemplo 34: Síntesis de mezcla *cis,trans* de 4,17(20)-pregnadien-3-ona de la fórmula (I-E-4) a partir del compuesto de la fórmula (I-E-3) [Etapa Q]

10 Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-E-3, -Ots, 35 g, 74 mmol) en piridina (100 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 120°C durante 3 horas. Después de completada la reacción, se eliminó el disolvente piridina bajo la presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (150 ml), y se lavó con solución de HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (21,4 g, rendimiento: 97%).

15 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,74(s, 1H), 5,14(q, 1H), 2,44-0,8(cuerpo principal esteroide y 1,71(d, 3H), 1,23(s, 3H), 0,93(s, 3H) = 26H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 199,9, 171,7, 150,0, 124,21, 114,1, 56,0, 54,2, 44,5, 39,0, 37,2, 36,1, 35,5, 34,4, 33,3, 32,3, 31,7, 24,8, 21,6, 17,7, 17,2, 13,5.

20 **Ejemplo 35: Síntesis de mezcla de isómero *cis,trans* de 4,17(20)-pregnadien-3-ona de la fórmula (I-E-4) a partir del compuesto de la fórmula (I-E-3) [Etapa Q]**

Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-E-3, -Ots, 17,5 g, 37 mmol) en metanol absoluto (80 ml) a la temperatura ambiente. A la solución anterior se agregó metóxido sódico (6 g, 111 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de completada la reacción, se eliminó el disolvente bajo la presión reducida. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo (100 ml), y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (10,1 g, rendimiento: 91%).

25 **Ejemplo 36: Síntesis de mezcla de isómero *cis* y *trans* de 4,17(20)-pregnadien-3-ona de la fórmula (I-E-4) a partir del compuesto de la fórmula (I-E-3) [Etapa Q]**

30 Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-E-3, -Oms, 20 g, 51 mmol) en piridina (80 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 120°C durante 2 horas. Después de completada la reacción, se eliminó el disolvente piridina bajo la presión reducida. La mezcla de reacción obtenida se disolvió en acetato de etilo (100 ml), y se lavó con solución de HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (14,5 g, rendimiento: 95%).

35 **Ejemplo 37: Síntesis de mezcla de isómero *cis* y *trans* de 4,17(20)-pregnadien-3-ona de la fórmula (I-E-4) a partir del compuesto de la fórmula (I-E-3) [Etapa Q]**

Se disolvió el compuesto de la fórmula (I-E-3, -Oms, 10 g, 25,5 mmol) en metanol absoluto (80 ml) a la temperatura ambiente. A la solución anterior se agregó metóxido sódico (5,5 g, 102 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de completada la reacción, se eliminó el disolvente bajo la presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml), y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (7,1 g, rendimiento: 93%).

40 **Ejemplo 38: Síntesis de *E*-guggulsterona [4,17(20)-*E*-pregnadieno-3,16-diona] de la fórmula (III) a partir del compuesto de la fórmula (II-A) [Etapa R]**

45 Se agregó *E*-guggulsterona (22 g, 70 mmol) de la fórmula (II-A) en diclorometano (200 ml) a la temperatura ambiente. A la solución anterior, se agregó en una sola vez dióxido de manganeso activado (MnO₂, 60 g, 700 mmol), seguido de agitación vigorosa durante 2 horas. Después de completada la reacción, se eliminó el dióxido de manganeso en exceso mediante filtración. El disolvente se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (20,6 g, rendimiento: 94%).

50 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 6,52(q, 1H), 5,76(s, 1H), 2,50-1,08(cuerpo principal esteroide y 1,89(d, 3H), 1,25(s, 3H), 1,08(s, 3H) = 26H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 206, 199,6, 170,5, 147,8, 129,9, 124,5, 53,8, 49,9, 43,5, 39,0, 38,2, 36,4, 35,9, 34,7, 34,3, 32,9, 32,2, 21,1, 17,9, 17,7, 13,6.

Ejemplo 39: Síntesis de *E*-guggulsterona [4,17(20)-*E*-pregnadieno-3,16-diona] de la fórmula (III) a partir del compuesto de la fórmula (II-A) [Etapa R]

Se agregó *E*-guggulsterona (22 g, 70 mmol) de la fórmula (II-A) en diclorometano (300 ml) a la temperatura ambiente. A la solución anterior, se agregó en una sola vez dióxido de manganeso activado (MnO₂, 120 g, 1,4 mol) y se agitó vigorosamente durante 1 hora. Después de completada la reacción, se eliminó el dióxido de manganeso en exceso mediante filtración. El disolvente se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (21,4 g, rendimiento: 98%).

Ejemplo 40: Síntesis de *E*-guggulsterona [4,17(20)-*E*-pregnadieno-3,16-diona] de la fórmula (III) a partir del compuesto de la fórmula (II-B) [Etapa S]

Se disolvió el compuesto de la fórmula (II-B, 25 g, 79 mmol) en benceno (200 ml) a la temperatura ambiente. A la solución anterior, se agregó en orden ciclohexanona (82 ml) e isopropóxido de aluminio (8,1 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla anterior a la temperatura ambiente, se agregó ácido sulfúrico acuoso al 10% (50 ml), seguido de agitación vigorosa a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La capa de benceno se separó y la capa acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (22,8 g, rendimiento: 92%, *E*-guggulsterona únicamente).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 6,52(q, 1H), 5,76(s, 1H), 2,50-1,08(cuerpo principal esteroide y 1,89(d, 3H), 1,25(s, 3H), 1,08(s, 3H) = 26H).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 206, 199,6, 170,5, 147,8, 129,9, 124,5, 53,8, 49,9, 43,5, 39,0, 38,2, 36,4, 35,9, 34,7, 34,3, 32,9, 32,2, 21,1, 17,9, 17,7, 13,6.

Ejemplo 41: Síntesis de *E*-guggulsterona [4,17(20)-*E*-pregnadieno-3,16-diona] de la fórmula (III) a partir del compuesto de la fórmula (II-B) [Etapa S]

Se disolvió el compuesto de la fórmula (II-B, 25 g, 79 mmol) en tolueno (200 ml) a la temperatura ambiente. A la solución anterior, se agregó en orden ciclohexanona (82 ml) e isopropóxido de aluminio (8,1 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla anterior a la temperatura ambiente, se agregó ácido sulfúrico acuoso al 10% (50 ml), seguido de agitación vigorosa a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La capa de tolueno se separó y la capa acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (23,3 g, rendimiento: 94%, guggulsterona *E*:*Z* = 7:3).

Ejemplo 42: Síntesis de *E*-guggulsterona [4,17(20)-*E*-pregnadieno-3,16-diona] de la fórmula (III) a partir del compuesto de la fórmula (II-B) [Etapa S]

Se disolvió el compuesto de la fórmula (II-B, 25 g, 79 mmol) en tolueno (200 ml) a la temperatura ambiente. A la solución anterior, se agregó en orden ciclohexanona (82 ml) y tri sec-butóxido de aluminio (10 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla anterior a la temperatura ambiente, se agregó ácido sulfúrico acuoso al 10% (50 ml), seguido de agitación vigorosa a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La capa de tolueno se separó y la capa acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (22,5 g, rendimiento: 91%, guggulsterona *E*:*Z* = 3:1).

Ejemplo 43: Síntesis de *E*-guggulsterona [4,17(20)-*E*-pregnadieno-3,16-diona] de la fórmula (III) a partir del compuesto de la fórmula (II-B) [Etapa S]

Se disolvió el compuesto de la fórmula (II-B, 8,3 g, 26 mmol) en benceno (100 ml) a la temperatura ambiente. A la solución anterior, se agregó en orden metil etil cetona (60 ml) e isopropóxido de aluminio (3 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla anterior a la temperatura ambiente, se agregó ácido sulfúrico acuoso al 10% (15 ml), seguido de agitación vigorosa a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La capa de benceno se separó y la capa acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó bajo la presión reducida, proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (2,6 g, rendimiento: 32%, *E*-guggulsterona únicamente).

Ejemplo 44: Síntesis de *Z*-guggulsterona [4,17(20)-*Z*-pregnadieno-3,16-diona] de la fórmula (IV) a partir del compuesto de la fórmula (III) [Etapa T]

Se disolvió *E*-guggulsterona (1 g, 3,2 mmol) de la fórmula (III) en diclorometano (20 ml) a la temperatura ambiente y, a continuación, se disolvió en ella azul de metileno (5 mg). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se irradió con una bombilla de tungsteno de 300W durante 6 horas. La mezcla resultante se pasó a través de una columna de sílice ultrarrápida, y el disolvente se eliminó bajo la presión reducida. El residuo se cromatografió sobre sílice,

eluyéndose con acetato de etilo/hexano (v/v = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (433 g, rendimiento: 43,3%) y la *E*-guggulsterona (560 mg) sin reaccionar se recuperó.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,73(m, 2H), 2,43-0,75(cuerpo principal esteroide y 2,08(d, 3H), 1,22(s, 3H), 0,96(s, 3H) = 26H).

- 5 RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 208,2, 199,6, 170,7, 148,2, 130,9, 124,5, 54,0, 49,4, 43,4, 39,7, 39,1, 35,9, 35,0, 34,3, 33,0, 32,2, 21,0, 19,9, 17,7, 14,5.

Ejemplo 45: Síntesis de *Z*-guggulsterona [4,17(20)-*Z*-pregnadieno-3,16-diona] de la fórmula (IV) a partir del compuesto de la fórmula (III) [Etapa T]

- 10 Se disolvió *E*-guggulsterona (1 g, 3,2 mmol) de la fórmula (III) en tolueno (100 ml) a la temperatura ambiente. El recipiente de reacción se purgó con gas nitrógeno y se cerró completamente. La reacción se mantuvo a 160°C durante 2 horas, y se enfrió a la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó bajo la presión reducida. La mezcla resultante se cromatografió sobre sílice, eluyéndose con acetato de etilo/hexano (v/v = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (586 g, rendimiento: 58,6%) y la *E*-guggulsterona (410 mg) sin reaccionar se recuperó.

- 15 **Ejemplo 46: Síntesis de *Z*-guggulsterona [4,17(20)-*Z*-pregnadieno-3,16-diona] de la fórmula (IV) a partir del compuesto de la fórmula (III) [Etapa T]**

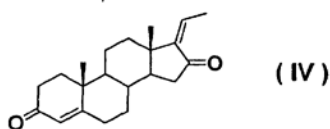
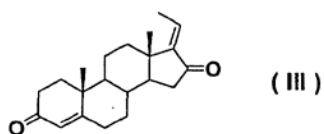
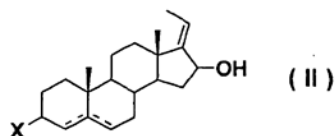
- 20 Se disolvió *E*-guggulsterona (1 g, 3,2 mmol) de la fórmula (III) en benceno (100 ml) con ácido *p*-toluenosulfónico (100 mg) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 80°C durante 1 hora y, a continuación, se enfrió a la temperatura ambiente, seguido de evaporación bajo la presión reducida. La mezcla resultante se cromatografió sobre sílice, eluyéndose con acetato de etilo/hexano (v/v = 3/7), proporcionando, de esta forma, el compuesto del epígrafe (664 g, rendimiento: 64,4%) y la *E*-guggulsterona (350 mg) sin reaccionar se recuperó.

Aplicabilidad industrial

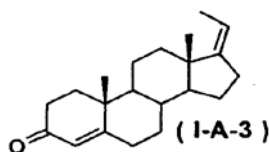
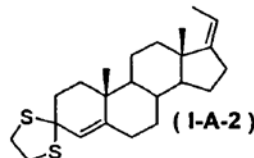
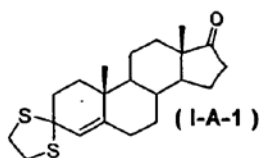
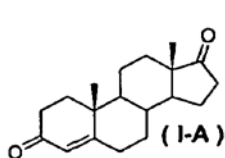
- 25 De acuerdo con la presente invención, pueden prepararse 4,17(20)-*E*-pregnadieno-3,16-diona (*E*-guggulsterona) de la fórmula (III) y un enantiómero de la misma, 4,17(20)-*Z*-pregnadieno-3,16-diona (*Z*-guggulsterona) de la fórmula (IV), que tienen un efecto de reducción elevada de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y altos niveles del colesterol de manera eficaz, y de elevación de los bajos niveles de la lipoproteína de alta densidad (HDL), con un alto rendimiento y bajo coste.

REIVINDICACIONES

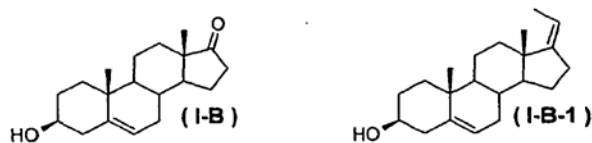
1. Un procedimiento para la preparación de 4,17(20)-Z-pregnadieno-3,16-diona de la fórmula (IV) siguiente, que comprende la oxidación del compuesto de la fórmula (II) siguiente, para proporcionar 4,17(20)-E-pregnadieno-3,16-diona de la fórmula (III) siguiente, y la consecución de la 4,17(20)-E-pregnadieno-3,16-diona de la fórmula (III) resultante con una cualquiera de las reacciones seleccionadas entre el grupo que consiste en la reacción fotoquímica, la reacción termoquímica, y la reacción catalizada por ácido.



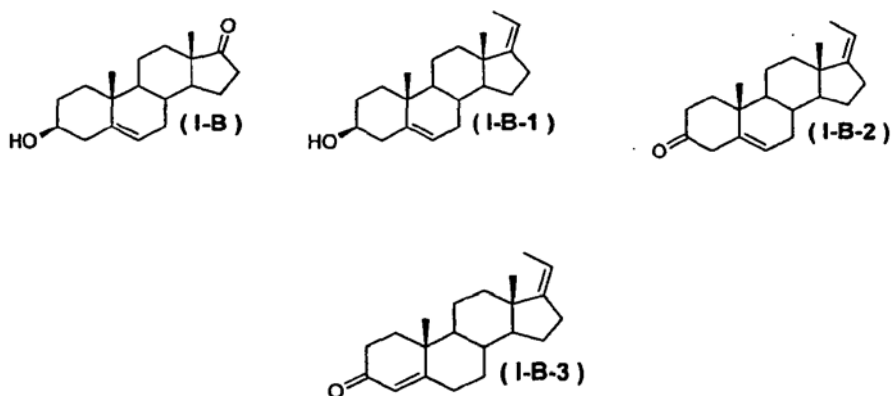
- 10 En la que X representa un grupo hidroxilo (-OH) o un grupo oxo (=O), y una línea de puntos indica la presencia de un doble enlace en la posición C-4 o C-5.
2. Un procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que la reacción fotoquímica se lleva a cabo mediante el fotosensibilizador seleccionado entre el grupo que consiste en azul de metileno, verde metileno y Rosa Bengala.
- 15 3. Un procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que la reacción termoquímica se lleva a cabo mediante el calentamiento del disolvente de benceno, tolueno, xileno o mesitileno a reflujo a 80-200°C durante 1 hora a 48 horas.
4. Un procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que el catalizador ácido es ácido *p*-toluenosulfónico.
- 20 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara protegiendo el compuesto de la fórmula (I-A) con 1,2-etanoditiol para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-A-1), sometiendo el compuesto resultante de la fórmula (I-A-1) a la reacción de Wittig para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-A-2), eliminando el grupo de protección para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-A-3), y haciendo reaccionar el compuesto resultante con dióxido de selenio (SeO₂).



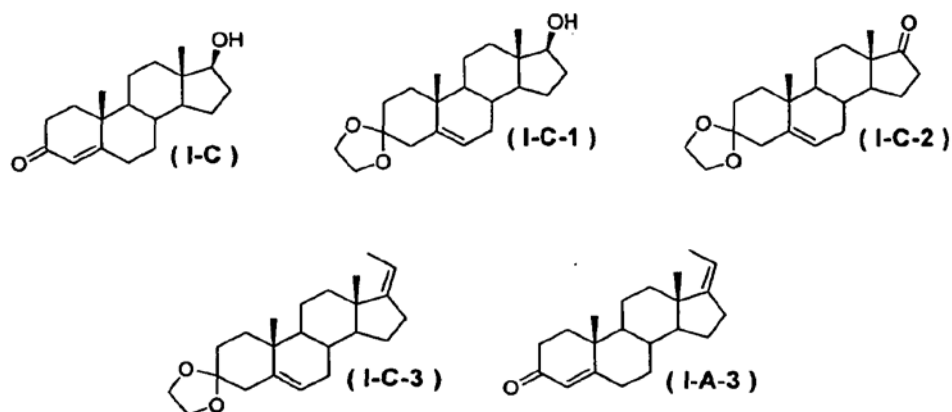
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara sometiendo el compuesto de la fórmula (I-B) a la reacción de Wittig para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-B-1), y haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (I-B-1) con dióxido de selenio (SeO₂).



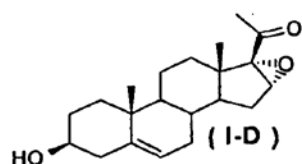
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara sometiendo el compuesto de la fórmula (I-B) a la reacción de Wittig para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-B-1), oxidando el compuesto resultante con clorocromato de piridinio (PCC) para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-B-2), haciendo reaccionar el compuesto resultante en la presencia de una base para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-B-3), y haciendo reaccionar el producto con dióxido de selenio.



8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara protegiendo el compuesto de la fórmula (I-C) con 1,2-etanoditiol en la presencia de un catalizador ácido para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-C-1), haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (I-C-1) con un óxido de cromo para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-C-2), sometiendo el compuesto de la fórmula (I-C-2) a la reacción de Wittig con haluro de etiltrifenil fosfonio en la presencia de una base fuerte para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-C-3), desprotegiendo el grupo cetona del compuesto de la fórmula (I-C-3) para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-A-3), y oxidando el producto con dióxido de selenio.



9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (I-D) con hidracina en la presencia de una base a alta temperatura.



- 5 **10.** El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara reduciendo el compuesto de la fórmula (I-E) para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-E-1), oxidando el compuesto resultante mediante el uso de un reactivo de oxidación selectiva para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-E-2), introduciendo un grupo *p*-tolueno sulfonilo o grupo metano sulfonilo al compuesto resultante de la fórmula (I-E-2) para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-E-3), haciendo reaccionar el producto con una base para proporcionar el compuesto de la fórmula (I-E-4), y haciendo reaccionar a este con dióxido de selenio.

